

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



TOME XLI — 1948

MASSON ET C^{IE}, EDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

AT THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN



THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

THE UNIVERSITY OF MICHIGAN

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



SÉANCES DES 14 JANVIER ET 11 FÉVRIER 1948

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent normalement 10 fois par an, 3 semaines après chaque séance qui a lieu le 2^e mercredi du mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies, 400 fr. ; Etranger, 450 fr.

SOMMAIRE DES NUMÉROS 1-2

SÉANCES DES 14 JANVIER ET 11 FÉVRIER 1948

PRÉSIDENT : M. A. SICE

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES	1
ALLOCUTION DU PRÉSIDENT	2
ALLOCUTIONS PRONONCÉES À LA SÉANCE DE TRAVAIL DEDÉE À FÉLIX MESNIL	5
NÉCROLOGIE	11
ÉLECTIONS	14
COMMUNICATIONS	15
GIRARD (G.). — Sur un point de terminologie. L'expression « Peste selvatique ou sylvatique » est fondamentalement erronée.	15
CHAUSSINAND (R.). — Contribution à l'étude de la contamination lépreuse	17
GIROUD (P.) et JADIN (J.). — Diagnostic différentiel des typhus par l'agglutination des rickettsies	20
LAUNOY (L.) et JEANPIERRE (Cl.). — Essais sur l'action préventive du diamidiodiphénoxyptane administré <i>per os</i> sur la trypanosomose expérimentale à <i>Trypanosoma equiperdum</i> du rat.	25
CASTILLO (R.). — Répartition du paludisme en Equateur.	28
SAUTET (J.). — A propos de la régression « spontanée » du paludisme	31
PICK (F.). — La mise en évidence d'un système vasculaire superficiel chez le trématode <i>Watsonias watsoni</i> (Conyngham 1904) Stiles et Goldberger 1910.	34
MEMOIRES	39
REYNES (V.). — Etude bactériologique des infections staphylococciques en Cochinchine.	36
HERIVAUX (A.) et TOUMANOFF (C.). — Epidémiologie de la peste à Saigon-Cholon (1943). L'étude de la faune pulicidienne des rats dans ses rapports avec la transmission de la peste.	47
CHAUSSINAND (R.). — Examens bactériologiques et leur interprétation dans la lèpre.	59
JUDE (A.) et SORREL (A.). — Agglutinines typhoidiques au cours du typhus	71
BOIRON (H.), KOEBER (R.) et CARRONNIER (Mlle B.). — A propos d'un cas de récurrente hispano-africaine importé à Dakar. Transmission de <i>Spirochaeta hispanica</i> par l'ornithodore et par le pou	81
SALEUN (C.) et CHASSAIN (J.). — Premiers essais de traitement de la trypanosomiase humaine par la pentamidine en Afrique Equatoriale française	89

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 14 JANVIER ET 11 FÉVRIER 1948

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES (*)

SÉANCE DU 14 JANVIER 1948

PRÉSIDENCE DE M. A. SICÉ

CANET (J.). Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par la Nivaquine. — DESCHIENS (R.) et BABLET (J.). Sur deux cas humains d'enclavement appendiculaire d'anneaux de Cestodes. — DELBOVE (P.) et CAPPONI (M.). Note sur quelques aspects de l'impaludation en milieu cambodgien. — GOURVES (J. M.). Paludisme viscéral évolutif à symptomatologie cérébro-méningée. — LANGUILLON (J.). Le facteur Rh dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. — LANGUILLON (J.). Deux cas d'éosinophilies. — MAUZE (J.). Apparition de *Cochliomyia hominivorax* en Guadeloupe.

(*) Les mesures de contingentement du papier de presse et l'importance des travaux que nous recevons nous mettent dans l'obligation de différer l'impression de certaines communications et de certains mémoires. Ces communications ou ces mémoires seront publiés dans les numéros à venir des Bulletins dans l'ordre où ils auront été reçus. Afin d'assurer une prise de date aux travaux ainsi reportés, ceux-ci sont mentionnés dans cette rubrique relative à l'ordre du jour des séances.

SÉANCE DU 11 FÉVRIER 1948

Séance de travail
dédiée à la mémoire de Félix Mesnil

ANCIEN PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

SICÉ (A.). Hommage à FÉLIX MESNIL. — ROUBAUD (E.). Hommage de ses collaborateurs pastoriens à FÉLIX MESNIL. — DELANOË (Mme E.). Lutte contre le trachome. — GAUD (J.). Rythmes saisonniers d'activité d'*A. maculipennis* et d'*A. claviger* au Maroc en fonction de l'altitude. — GAUD (J.). Fréquence au Maroc et rôle vecteur possible d'*Anopheles sergenti* Theobald. — MONTEL (R.). Les amœbomes. — PICK (F.). Dispositif pratique pour la culture des anguillules parasites. — ROUSSELOT (R.) et DUVOLON-RAFFIN (Mme S.). Sur une souche de spirochètes isolée d'une gerbille iranienne (*Tatera indica*).

ALLOCUTION DE M. LE PRÉSIDENT

Mes chers Collègues,

L'année 1947 s'éloigne. Ses difficultés et ses complications n'ont certes pas épargné notre Société sans parvenir toutefois à altérer la confiance ancrée dans son destin et la sérénité indissolublement attachée à son avenir. Des vides se sont faits dans ses rangs. D'éminents collègues, dont certains avaient pris une part prépondérante à sa fondation même, nous ont définitivement quittés nous laissant, avec le regret de leur disparition, l'exemple de leur patient labeur et du succès de leurs travaux. Saluons la mémoire du Médecin Général P. SIMOND, du Professeur E. CHATTON, de MM. BOQUET et DUJARDIN-BEAUMETZ.

Mais, conditionnant la vie de notre Société, les élections auxquelles nous avons procédé lui ont permis d'accueillir neuf membres d'Honneur : MM. G. ABT, H. DE BEAUREPAIRE-ARAGÃO, NOËL BERNARD, E. PAWLOWSKI, E. SERGENT, H. STRONG, N. H. SWELLENGREBEL, S. TANON, C. M. WENYON.

MM. O. DA FONSACA et K. JORDAN ont été élus Membres Associés Etrangers, tandis que MM. D. BOVET, R. CASTANEDA, C. CHAGAS,

R. A. COOLEY, A. FELIX, Y. CH. LIE-OU, L. MAZOTTI, H. MOOZER, C. ROMANA, S. S. SORKEY, V. WIGGLESWORTH étaient agréés en qualité de Membres Correspondants Etrangers.

Nous avons enfin comblé onze vacances de membres titulaires, appelant parmi nous MM. E. ABONNENC, R. CHAUSSINAND, P. KERVAN, H. DE MARQUEISSAC, X. SOUBIGOU, E. TRINQUIER, DAO-VAN-TY, V. REYNES, E. ROMAN, J. SCHNEIDER, B. SUREAU. Ainsi se consolide l'espérance de voir croître le rayonnement de notre Société, servie de plus en plus largement par les travaux de nos Associés étrangers comme de tous ceux qui sont disséminés dans l'Empire, Africains ou Indochinois, praticiens et chercheurs de ces possessions de la Mer des Caraïbes ou de l'Océan Indien comptant désormais parmi les départements français.

C'est avec un très grand intérêt que nous avons mis à l'étude la demande de la jeune Société de Médecine Tropicale de Nouméa de figurer parmi nos filiales. Vous avouerai-je que, personnellement, j'ai reçu avec émotion la lettre du docteur TRUBERT. Je n'ai pu m'empêcher d'évoquer la décision prise par la Nouvelle-Calédonie, le 20 septembre 1940, de joindre toutes ses ressources et toute son énergique action à celles de l'Afrique Française libre, dans la lutte sans réserve que les Français étaient résolus à mener pour la libération de la Patrie. Aujourd'hui, c'est de ce même territoire français du Pacifique que nous arrive ce témoignage spontané de confiance, donné à notre Société par le corps médical de Nouméa. Il saura s'y montrer, nous ne saurions en douter, d'excellents ambassadeurs de la pensée médicale française que nous servirons en commun.

Au cours de l'année 1947, notre Société a témoigné de la même vitalité que par le passé. Assidus à nos séances, vous avez apporté animation, clarté, précision dans les argumentations ou les discussions qu'ont fait naître les communications et les documents qui, eux-mêmes, alimentaient la correspondance. En vous écoutant, je retrouvais la fougue de ces médecins coloniaux donnant tout d'eux-mêmes à cette pratique foraine de la médecine, qui a rendu des services inestimables partout où elle a été bien appliquée aux populations réparties sur de longues distances. Ainsi ont-ils triomphé de pas mal d'endémies ou d'épidémies jadis redoutées. Les auteurs de nombre de ces communications ont eu l'initiative de les appuyer de projections ou encore de préparations confiées au microscope qui, non seulement illustrèrent leur exposé, mais encore accrurent l'intérêt de leurs observations. Et c'est avec la même bonne grâce que le service photomicrographique de l'Institut Pasteur nous a donné sa constante et bénévole coopération. Je lui offre ici tous nos remerciements.

Il y a un instant, je faisais allusion aux difficultés que traverse

notre Société, j'aurais mauvaise grâce à vous les céler. Notre bulletin ne remplit plus qu'imparfaitement sa mission de diffuser, sans parcimonie, l'ensemble des informations qui nous arrivent. Les dépenses courantes montent de jour en jour, les frais d'impression sont extrêmement onéreux, l'instabilité des prix déjoue les calculs les plus osés. Certes, la généreuse compréhension de M. le Directeur du Service de Santé de la France d'Outre-Mer nous a permis, par l'importante subvention qu'il a su obtenir pour nous aider, de parer à la défaillance de l'Office de la Recherche Scientifique Coloniale qui nous a brusquement retiré son appui. Mais la gêne persiste, notre bulletin ne connaît plus les opulents tirages d'antan, le nombre de ses pages est restreint, les charges de l'impression et du clichage des figures nous essoufflent. Ajouterai-je que ces dures vicissitudes nous obligent à nous replier dangereusement sur nous-mêmes et nous ôtent la possibilité de participer effectivement à certaines manifestations scientifiques internationales. Il serait fâcheux que la France en soit absente.

Notre centre de documentation lui-même a dû restreindre son activité par suite de l'insuffisance de ses ressources et le labeur de Mme CHRISTINE COSTE et Mlle DE NANTEUIL n'a pu s'appliquer qu'à des analyses de travaux de pathologie exotique, publiés par le *Bulletin analytique de l'Office de la Recherche Scientifique Coloniale*.

Nos misères ne sont que le reflet d'un mal beaucoup plus étendu dont souffre la France. Devons-nous accepter ses démoralisants effets ? Certes non. La volonté de vivre nous anime, avec elle nous devons triompher. Aucun de nous ne saurait être partisan du laisser mourir. Soyons donc prêts à faire face, il faut sortir de la tornade, nous en sortirons. C'est sur cette note d'optimisme que j'insisterai à l'aube de 1948. Elle est dans les vœux que je forme pour vous, mes chers collègues, pour le maintien de vos courageuses activités, de vos utiles entreprises, de vos satisfactions personnelles. La somme de vos énergies confèrera à notre Société la force qui lui est nécessaire pour continuer hardiment sa marche dans le domaine scientifique tropical que lui ont donné pour champ d'action ses fondateurs. Nous abandonner serait trahir leur œuvre. Poursuivons notre route.

Je termine, non sans exprimer ma reconnaissance aux membres de notre Bureau, de notre Conseil, de nos Commissions, à notre dévoué Trésorier, à nos Secrétaires généraux ainsi qu'à nos Secrétaires de séance. Leur travail, leur concours m'ont été assez précieux pour que je leur en exprime mes plus sincères remerciements.

SÉANCE DE TRAVAIL
DÉDIÉE A LA MÉMOIRE DE FÉLIX MESNIL
11 février 1948

ALLOCUTION

LE PRÉSIDENT.

Madame MESNIL,
Mesdames, Messieurs,
Mes chers Collègues,

Le laboratoire du Professeur MESNIL a été dès sa création, en 1907, par le nouveau chef de service de Microbiologie Coloniale, non seulement le centre d'attraction où tant de promotions successives de médecins coloniaux vinrent s'initier à la protozoologie et, sur un plan plus vaste à l'épidémiologie tropicales, s'instruire de leurs constantes acquisitions, mais encore le havre où se regroupaient autour du Maître, en revenant de toutes les parties du monde, ceux que l'on gratifiait alors du titre de « pastoriens coloniaux ». Familier leur était son bureau; dans cette pièce étroite qu'envahissaient chroniquement livres et dossiers accumulés sur sa table de travail dans un « désordre apparent », ses élèves s'entassaient, violant sans remords cette règle de l'épidémiologie qui proscriit l'encombrement. Et chacun exposait les résultats d'années de travail dans ces laboratoires coloniaux qui naissaient et grandissaient, les recherches entreprises, les espoirs qu'elles avaient suscités, les succès comme les échecs de l'expérimentation. Le Maître écoutait, servi par une mémoire d'une rare précision, il enregistrait exposés et discussions, puis, avec sa lumineuse érudition, il critiquait, refoulait les erreurs pour retenir telle idée qui lui paraissait d'intérêt d'où repartirait la voie que l'on suivrait, pour tenter d'aboutir.

C'est par cette action directe que le Professeur MESNIL a formé ses nombreux élèves. Il les a guidés dans les travaux qu'il inspirait, auxquels on s'attelait avec acharnement dans son laboratoire de l'Institut Pasteur. Puis, quand avait sonné l'heure du départ, le renouveau de la dispersion, il les aidait encore par la correspondance familière qu'il entretenait ponctuellement avec chacun d'eux. Ses lettres apportaient non seulement le soutien mais le conseil qui, dans l'isolement, opérait de précieux effets. Je conserve la dernière

lettre qu'il m'écrivait en janvier 1938, trois semaines avant sa mort et dans laquelle il m'entretenait des recherches faites au Soudan, par ceux qui m'y avaient précédé, sur les foyers de trypanosomiase humaine et animale dispersés le long des affluents du Niger. Ainsi s'exprimait la fidélité de son souvenir et de l'intérêt qu'il nous témoignait. Il demeurait, suivant son expression, « toujours en correspondance et en pensée avec les coloniaux véritables ».

J'avais conçu l'ambitieux dessein de l'attirer à l'Institut Pasteur de Brazzaville, après être parvenu à faire accepter les projets d'agrandissement de cette filiale, avec l'appui que ne m'avait pas ménagé le Directeur des Services Sanitaires de l'époque, le Médecin Général LECOMTE. Brazzaville, combien cet Institut Pasteur lui était cher ! Depuis les premières étapes de la Mission GUSTAVE MARTIN, LEBŒUF et ROUBAUD, il en connaissait tous les détails, en situait avec précision les laboratoires, les salles d'expérimentation et de traitement des trypanosomés, les locaux d'élevage. Il m'apparaissait utile de lui montrer en même temps que son œuvre, les réalisations successives qu'en moins de trente années y avaient obtenues ses élèves. A l'époque où devenait indispensable de donner à cet Institut Pasteur l'expansion qu'en réclamait le développement économique de l'A. E. F., l'autorité du Maître s'affirmant sur place, eut facilité l'action de ceux qui portaient la responsabilité éphémère de l'Institut. Il en aurait, à coup sûr, bénéficié. Les circonstances n'ont pas aidé à la réalisation de ce projet.

La part qu'a prise le Professeur MESNIL dans la fondation de filiales de l'Institut Pasteur, dans tous les territoires où s'installait la France lui conférerait à elle seule le mérite d'avoir bien servi la science française. Mais ses activités ont débordé ce cadre ; n'a-t-il pas été l'un des fondateurs de notre Société dont il n'a jamais cessé de se montrer l'animateur, apportant à ses séances mensuelles sa participation effective, assumant les charges de sa Présidence après LAVERAN et CALMETTE. C'est encore avec lui qu'a été institué le *Bulletin de l'Institut Pasteur*. Nous y trouvions dans nos laboratoires coloniaux une documentation précise et sûre qui facilitait notre tâche, nous épargnant de disperser un temps toujours limité dans des recherches bibliographiques.

Filiales de l'Institut Pasteur, Société de Pathologie Exotique, *Bulletin de l'Institut Pasteur*, autant de liens qui nous unissaient les uns aux autres et nous rattachaient étroitement à la Maison de Pasteur. Le Professeur MESNIL les a tissés. Ses efforts ont contribué à la progression de la médecine tropicale dont les bases scientifiques permettent de mieux orienter la prophylaxie d'épidémies meurtrières qui décimaient jadis les populations des territoires coloniaux.

En ce mois de février 1948, dixième anniversaire de sa mort, rendons à sa mémoire l'hommage que nous lui devons pour avoir bien travaillé au rayonnement de la science française.

M. ROUBAUD

HOMMAGE DE SES COLLABORATEURS PASTORIENS A M. MESNIL

Madame, Monsieur le Directeur,
Mesdames, Messieurs,

La Société de Pathologie Exotique se devait de rendre, aujourd'hui, son hommage au savant qui prit une part si éminente et si active à la formation, au recrutement et aux travaux de cette Société, notre ancien Secrétaire Général et Président, M. MESNIL. Nous venons d'entendre évoquer par M. le Général SICÉ, avec tout son cœur, la gratitude de ses disciples coloniaux à l'égard du Maître qui leur fut si profondément attaché. Laissez-moi joindre, tout d'abord, ma voix à ce tribut d'éloges, car c'est aussi comme l'un de ses coloniaux que mes premiers souvenirs s'élèvent toujours vers lui. C'est avec G. MARTIN et LEBŒUF, dans l'A. E. F. si lointaine à l'époque, ou bien tandis que je parcourais, avec G. BOUET, les différentes provinces de l'A. O. F. que le jeune zoologiste colonial que j'étais alors a reçu de lui tant de témoignages précieux de considération, pour sa personne et pour l'œuvre que nous poursuivions. Avec quel soin scrupuleux, quelle opportunité il accueillait les résultats de nos recherches, les situait dans le cadre obligé de la bibliographie, les orientait selon la voie la plus favorable, leur donnait telle publication ou prise de date qu'il jugeait utile. C'est dans l'éloignement et l'isolement que j'ai le mieux senti l'étendue de son érudition, la valeur et la sûreté de ses relations.

Mais la destinée a voulu que la lourde charge de lui succéder dans son propre Service et de tenter de poursuivre, avec la mienne propre, un peu de son œuvre à l'Institut Pasteur me soit aujourd'hui dévolue. C'est donc au nom de ceux qui furent ses collaborateurs pastoriens que j'aurai surtout à cœur de prendre, ce soir, la parole.

Dix années ont passé, exceptionnellement longues et rudes, vous le savez, depuis qu'un tragique matin de février nous avons appris la grande perte qui venait de nous atteindre. Notre Maître, encore en pleine vigueur physique et morale, ayant jusqu'au dernier soir

vaqué à ses travaux de publication, venait soudainement de nous quitter pour ce sombre et mystérieux domaine au seuil duquel s'éteignent, avec les passions et ambitions humaines, les conceptions et les efforts des savants les plus avertis. Ces dix années, remplies d'événements angoissants, de bouleversements redoutables de nos conditions de vie auraient pu, semble-t-il, altérer nos souvenirs, émousser nos regrets devant une telle disparition. Nous pouvons affirmer qu'il n'en a rien été. Bien au contraire, les années écoulées n'ont fait que mieux nous faire ressentir la réalité d'une absence dont nous mesurons tout le poids. Que de fois, devant le présent chargé de difficultés insurmontables, où se mesure l'avènement chaotique d'un monde nouveau, avons-nous évoqué la paisible et réconfortante figure de F. MESNIL, sa personnalité vigoureuse et sympathique qui nous parle, de façon vraiment vivante, de temps plus sûrs et moins perturbés, où la tâche apparaissait plus facile, l'avenir plus serein et plus prometteur.

C'est pour maintenir inaltéré ce précieux contact moral avec notre ancien Maître et ami, que nous avons tenu à conserver, sans leur apporter de modifications essentielles, les locaux du laboratoire où la vie scientifique de F. MESNIL s'est manifestée pendant près de trente ans. Ces vieux bâtiments de la rue Falguière, peuplés aujourd'hui des ombres de nos grands devanciers, nous avons voulu, malgré les inconvénients de la construction et son insuffisance extérieure, y maintenir le siège des disciplines diverses qui y furent instaurées. Il n'a pas dépendu de nous qu'ils ne fussent strictement réservés à ces études. Mais, au moins, l'atmosphère rituelle du service de F. MESNIL a-t-elle été préservée.

Dans le laboratoire, demeuré sensiblement tel qu'il était alors, la silhouette familière nous apparaît, de notre maître assis dans le fauteuil de chêne, à son modeste petit bureau pliant sous le faix des correspondances accumulées, des notes et publications entassées : désordre pour le profane, ordre certain pour lui qui savait retrouver avec sûreté tous les documents nécessaires, au sein de cet apparent fatras. Nous le revoyons encore, assis sur un haut tabouret, au retour des séances d'Institut, mettant rapidement la dernière main aux mises en pages du *Bulletin*, sur la table de lave à l'angle de laquelle le microscope de cuivre attestait, par son extérieur usagé, désuet, qui ferait sourire aujourd'hui nos travailleurs débuts, la longue durée de bons et loyaux services.

De l'œuvre scientifique de F. MESNIL, de ses travaux passés, je ne dirai rien, sinon que nous les avons tous encore présents à la mémoire. A une époque où tout se renouvelle si vite, où les anciennes valeurs sont si rapidement rejetées, son œuvre n'a guère été atteinte par les années. En particulier, la magnifique *Epopée trypa-*

nosomienne dont l'histoire s'inscrit dans l'œuvre classique qui la synthétise, demeure, dans son fond comme dans son détail, sensiblement telle qu'elle nous a été transmise.

L'enseignement qu'il a édifié, fidèlement maintenu par ses disciples, se poursuit toujours d'après les bases foncières qu'il avait admises. Ses souches d'étude trypanosomiennes, jalousement entretenues, selon les mêmes principes, par son aide dévoué ALBERT PROVOST, deux fois victime, en quelques années, de son dangereux service, qu'il poursuit depuis plus de 40 ans, sont toujours à la disposition des travailleurs.

Nous pouvons dire que l'esprit de F. MESNIL lui survit et que la flamme, par lui allumée, continue à luire dans cette maison de Pasteur à laquelle il avait dévoué sa carrière de zoologiste.

Notre Etablissement lui doit beaucoup. Nul n'a travaillé avec plus de zèle à son rayonnement extérieur, en formant sans cesse des élèves pour cette conquête scientifique de la France d'Outre-Mer qu'il a servie, des premiers, avec passion. Nul n'a œuvré avec davantage de jugement et d'activité pertinente, pour assurer le bon fonctionnement de nos services, le recrutement des travailleurs, l'organisation de l'enseignement et, surtout, pour le maintien et le bon renom de l'esprit pastorien qu'il concevait comme un drapeau ; il s'efforça jusqu'au bout de servir l'Institut Pasteur, en demeurant dans la ligne traditionnelle et historique de la modestie des moyens de travail, dont il nous a conservé un exemple que les tendances actuelles rendent d'autant plus méritant.

Mais ce n'est pas seulement par sa personnalité scientifique que F. MESNIL s'est imposé de façon durable à ses collaborateurs et ses élèves. Si nous avons entouré son nom et sa mémoire d'un culte qui ne s'éteindra pas, c'est, pour beaucoup aussi, en raison des sentiments d'affection et d'estime que ses qualités humaines lui ont acquises de tous. Elles l'ont élevé au rang d'un chef vénéré.

Son accueil courtois, malgré parfois quelque réserve hautaine, plutôt voulue que naturelle, sa discipline facile et compréhensive lui attiraient les travailleurs qui furent toujours nombreux dans son laboratoire. Il n'avait rien de la rigidité austère qui fut habituelle à son illustre collaborateur A. LAVERAN, dont il reconnaissait pourtant comme précieuses les habitudes de ponctualité, de travail rigoureusement réglé. Ne m'avouait-il pas un jour que l'exemple de LAVERAN et son contact de collaboration lui avaient rendu service, en le pliant au labeur régulier ?

Est-ce vraiment cette influence qui avait suscité, chez F. MESNIL, des coutumes de travail moins rigoureuses, peut-être, mais cependant empreintes d'une régularité notoire dont il nous a toute sa vie donné la marque. Chaque jour, aux mêmes heures, nous le voyions

traverser les jardins de l'Hôpital ou de l'Institut Pasteur, pour se rendre à son Service ou rentrer à son domicile. Rarement seul, il chemina, le plus souvent, avec quelque compagnon, son ami Marchoux en particulier, serrant étroitement sous son bras quelque document, s'arrêtant pour causer, au hasard des rencontres. Sa figure, sous la barbe blanche des dernières années, nous est demeurée toujours jeune. Habituellement empreinte de jovialité, elle s'éclairait parfois d'une malice ironique, lorsqu'il se plaisait à lancer quelque pointe de franchise brutale, dont nous savions bien qu'elle n'était pas vraiment blessante. Il aimait la discussion, soutenant ses vues avec chaleur et autorité, aussi bien dans le cercle intime de ses fidèles que dans les réunions académiques ou les commissions. Le crédit certain dont il a joui dans les milieux scientifiques les plus divers et dont il s'est toujours plu à faire bénéficier son entourage, ou ceux qui lui semblaient le justifier, n'avait pas d'autre origine.

Combien nombreux, en effet, pastoriens ou non, ceux qui firent appel à lui pour les aider dans leur carrière, ou même, ce qui est infiniment plus rare, ceux qu'il favorisa sans qu'ils l'aient directement sollicité. Ici, nous voyons s'exprimer l'un des traits dominants de son caractère, sur lequel je désire particulièrement insister : une bonté foncière, un désir souverain de rendre service, mais constamment placé sous le contrôle de la stricte équité, de la justice. F. MESNIL s'était rigide-ment imposé, comme une obligation morale, de soutenir l'ambition et la carrière de ses élèves et collaborateurs, selon les normes de la légitimité, de défendre leur cause, qu'il faisait sienne lorsqu'il en avait reconnu la justesse. Il suivait, avec la plus vive attention, la réalisation de leurs aspirations : Titres scientifiques, âge réel, ancienneté de fonctions, de grade, de décorations, constituaient pour lui des bases inattaquables d'appréciation, qu'il enregistrait avec soin, auxquelles l'étonnante sûreté de sa mémoire lui permettait de faire appel, au moment précis et opportun.

Je viens de parler du sentiment scrupuleux de justice qui animait toutes ses décisions. Mais le critère fondamental, je me hâte de le dire, qui sollicita toujours, et avant tout, ses interventions, ce fut celui de la valeur scientifique. « Voyez-vous », me disait-il un jour, un de ces derniers jours auxquels nous reporte la saisissante soudaineté de sa disparition, où les mots échangés ont brusquement et sans que l'on s'en doute, acquis d'un seul coup leur relief suprême, « puisque vous allez être maintenant appelé à juger et à intervenir dans des votes, ne vous laissez jamais distraire par d'autres considérants que ceux de la valeur réelle des hommes ».

Je pourrais dire que ces paroles, échappées au cours d'une conversation en apparence banale, puisque l'objet même ne m'en est pas resté, se sont imposées à mon esprit avec une singulière puis-

sance. Spontanément issues d'une sorte de discussion intérieure, je les ai précieusement recueillies, comme l'expression d'un ultime legs spirituel. Je m'y réfère toujours avec un sentiment d'admiration et de reconnaissance pour le savant intègre, l'homme foncièrement épris de vérité, dont elles illustrent les qualités maitresses de conscience et de droiture.

Si j'ai cru devoir revenir ici sur cette vertu d'honnêteté essentielle, au sens d'autrefois, que connaissent bien tous les collaborateurs de F. MESNIL, c'est afin de me permettre de faire également ressortir, comme corollaire de la précédente, une autre des facultés heureuses de son esprit. F. MESNIL savait juger les savants et leurs travaux, de manière exacte. Il les situait, en quelques mots, sous leur véritable jour. Que de fois ai-je eu l'occasion, par la suite, de contrôler la justesse de ses appréciations, lorsqu'il avait en main les éléments voulus pour les formuler. Souvent, et sans doute dans un excessif scrupule de conscience, lorsqu'il s'agissait d'œuvre ou de travailleur qui ne lui étaient pas familiers, il me fit l'honneur de me demander mon sentiment, dans le but de le contrôler avec ses vues propres. Encore aujourd'hui, je m'enorgueillis de penser qu'il n'y eut jamais de divergences essentielles dans nos façons de voir et de comprendre sur ces questions.

Jugement sain et droit, sentiment inné, profond, de la justice, culte de la vérité, de la franchise, respect de la qualité des hommes de science et par dessus tout, bonté, sensibilité, désir d'appuyer et d'aider les jeunes au mieux de leurs mérites, tels sont, parmi les dons spirituels les plus élevés de F. MESNIL, ceux qui demeureront impérissables dans le souvenir de ses collaborateurs pastoriens.

NÉCROLOGIE

EDOUARD DUJARDIN-BEAUMETZ

(1868-1947)

M. G. GIRARD. — Notre Société porte une fois encore le deuil d'un de ses membres fondateurs, le docteur DUJARDIN-BEAUMETZ mort le 27 octobre à Nantes où il s'était retiré à la fin de 1940.

Entré à l'Institut Pasteur en 1897, DUJARDIN-BEAUMETZ allait y demeurer pendant 43 ans. Travailleur bénévole, puis préparateur du cours de microbiologie, il avait acquis de ses maîtres, Roux et BORREL, les qualités dont son œuvre porte le reflet : technique irréprochable, expérimentation rigoureuse, sens critique aiguisé, précision et concision dans l'exposé. D'emblée, il s'imposa par sa thèse

sur la péripneumonie contagieuse des bovidés, restée classique, et que MAURICE NICOLLE, à l'ordinaire si avare d'éloges, considérait comme un travail d'une valeur exceptionnelle. Mais c'est surtout comme chef du laboratoire de la Peste que nous le connaissons, bien que son activité se soit exercée dans des directions très variées ; à ce point de vue, je soulignerai seulement la découverte de son « antibiocoque », suivie de celle de l'action inhibitrice du pneumocoque, qui font de lui un précurseur dans le domaine des antibiotiques.

Fait assez paradoxal chez un spécialiste de la peste, il n'en avait jamais vu qu'au laboratoire, et il fallut l'épidémie parisienne de 1920 pour qu'il fût à même de combler cette lacune. On sait avec quelle maîtrise, et aussi quelle discrétion, il contribua aux côtés de JOLTRAIN et du professeur TANON à dépister le mal, à en préciser la filiation, à l'enrayer par une judicieuse prophylaxie. C'est qu'il y était admirablement préparé, car n'était-il pas entré à l'Institut Pasteur, pourrait-on dire, en même temps que la peste ? Il disposa pour s'instruire, et instruire à son tour les autres, de matériel de première main et de documents originaux tenus de YERSIN et de SIMOND, puis de ceux que les travailleurs français et étrangers dont le nom reste attaché à quelque acquisition dans l'histoire de la peste moderne lui apportaient au cours de leur passage dans notre capitale.

Dans son étude du bacille pesteux, et singulièrement sur sa place dans le groupe des Pasteurelles, il mit en lumière avec A. BOQUET l'étroite parenté du bacille de YERSIN avec le bacille de MALASSEZ et VIGNAL, et par contre, les caractères profondément différents de ces deux microorganismes avec les Pasteurelles *sensu stricto* ; notion classique chez nous, si elle n'est pas universellement admise, mais qui ne manquera pas de s'imposer à la suite de constatations plus récentes qui étayent solidement cette thèse, à telle enseigne que VAN LOGHEM propose de créer pour les agents de la peste et de la pseudotuberculose le genre *Yersinia*. En rapportant le premier cas de pseudotuberculose humaine identifié en France en 1938, il mettait en garde les bactériologistes contre une confusion possible avec la peste septicémique et les conséquences découlant d'une pareille erreur dont il connaissait un exemple pour l'avoir relevé lui-même quelques années plus tôt dans un pays voisin.

A l'actif de DUJARDIN-BEAUMETZ rappellerai-je la célèbre expérience qu'il imagina et réalisa avec MOSNY sur l'évolution de la peste chez les marmottes en hibernation, reproduisant intégralement au laboratoire un des processus naturels, dont il soupçonnait l'intérêt épidémiologique, de la pérennité du virus dans ce foyer permanent du Nord Asiatique, ce fief des tarbagans, peut-être berceau de la peste dans le monde.

Il ne fut jamais prodigue de publications, mais quand il écrivait, nul ne savait mieux que lui exprimer en peu de mots, avec un purisme sans affectation, l'essentiel d'une question. Les chapitres qu'il signa dans le *Traité de thérapeutique* de CARNOT en 1912, plus tard dans le *Cours d'hygiène* de LÉON BERNARD ou le *Traité de microbiologie* de NATTAN-LARRIER en témoignent éloquemment.

Mais il est un domaine dans lequel ce grand érudit se complaisait volontiers et où sa spécialisation l'avait nécessairement entraîné : l'histoire de la peste, avec tout ce qu'elle a produit dans l'art et la littérature, le passionnait et il avait su rassembler patiemment une documentation considérable, originale et peut-être unique. Tous ceux qui lui rendaient visite, et ils sont nombreux parmi nous, en gardent le souvenir. Si son « Plague cottage », comme il le dénommait avec une pointe d'humour, ne pouvait passer pour une installation moderne de travail et encore moins de confort, on y vivait vraiment dans une ambiance bien spécifique. Dès l'entrée, un saint Roch en bois, d'une inestimable valeur, vous accueillait en vous découvrant son bubon. Des reproductions des plus célèbres toiles illustrant les grands épisodes de la peste à travers les siècles tapissaient les murs. Dans une vitrine spécialement aménagée figuraient des copies de tout l'attirail thérapeutique et prophylactique préconisé par nos confrères du moyen âge, avec plus ou moins de bonheur, au temps de la « peste noire ». En j'en passe... Il avait recherché et acquis tout ce qui présentait quelque intérêt historique dans l'immense floraison littéraire inspirée par le fléau et y avait trouvé matière à réflexion et à rectification de certaines légendes, vérités pour le profane, comme celle qui fait mourir saint Louis de la peste, ou celle qui associe dans le même héroïsme Mgr BELZUNCE et le chevalier ROZE. Le journal de l'année de la peste (de Londres) par l'auteur de ROBINSON CRUSOE, témoin oculaire d'après la page de garde, appelle peut-être quelques réserves sur l'authenticité du récit, car, aimait à souligner DUJARDIN-BEAUMETZ, DANIEL DE FOE, en 1665, n'avait que 5 ans. Que de souvenirs ne pourrais-je évoquer dans cet ordre d'idées et combien pouvons-nous regretter que ce maître incontesté de l'histoire de la peste ne lui ait pas consacré un livre.

Si je me suis quelque peu attardé à faire revivre un moment de l'atmosphère qui régnait dans ce laboratoire, c'est que ce laboratoire mal adapté à son objet, devait être désaffecté au départ de son fondateur ; mais toute la documentation léguée par lui est religieusement conservée et classée dans le nouveau service où elle peut être consultée avec plus de facilité qu'autrefois.

L'autorité de DUJARDIN-BEAUMETZ dans ces deux fléaux exotiques que sont la peste et la péripneumonie dont, avec son fidèle auxiliaire Doussor, il prépara les vaccins préventifs pendant plus de 40 ans,

l'avait tout naturellement désigné pour prendre rang parmi les premiers membres de notre Société. Il en fut dès l'origine le secrétaire des séances, puis vice-président en 1928, membre du conseil en 1930. Assidu à nos réunions où il arrivait généralement accompagné de son vieil ami TENDRON, ses interventions se manifestèrent principalement lorsque la peste s'étant étendue à de nouveaux territoires, le Sénégal d'abord, Madagascar ensuite, se posèrent divers problèmes d'épidémiologie et de prophylaxie comme ceux suscités par le dépistage, le rôle des porteurs sains, etc. Prenant toujours la parole en dernier, il résumait en quelques phrases dictées par sa science et son bon sens le fond d'un débat où des thèses en apparence divergentes se confrontaient, et il en tirait les conclusions pratiques qui s'imposaient.

Les malheurs de la France l'avaient profondément affecté, mais il vécut assez pour assister à la libération de notre pays qu'il attendit sans jamais désespérer. Frappé dans ses plus chères affections lors d'un raid d'avions sur Nantes où il perdit en outre tout ce à quoi il était attaché, mobilier, livres, œuvres d'art et souvenirs de famille, jamais un mot d'amertume ne transpira dans la correspondance que nous n'avions jamais cessé d'échanger.

DUJARDIN-BEAUMETZ garda toute sa vie une totale indépendance de caractère. Méprisant l'intrigue, n'ambitionnant ni titres ni honneurs, il ne sollicita jamais rien de personne. Extrêmement accueillant à tous, sa vaste culture, le charme prenant de sa conversation, la finesse de son esprit lui attiraient une sympathie unanime. Pour moi qui eus le rare privilège de partager étroitement la vie de son laboratoire et de m'instruire auprès de lui, je sais combien je dois à ce Maître dont le trait dominant, sous une apparence de dilettante, était d'associer dans une âme d'élite le culte de la vérité à celui de la beauté.

Nous conserverons ici pieusement son souvenir.

ÉLECTIONS

Renouvellement partiel du bureau et du Conseil.

(Séance du 14 janvier 1948).

Sont élus :

Vice-Présidents : MM. P. GIROUD et R. MONTEL.

Trésorier : M. P. NICOLLE.

Secrétaires des Séances : MM. M. POIRIER et L. LAMY.

Membres du Conseil : MM. H. GALLIARD et L. LAUNOY.

COMMUNICATIONS

SUR UN POINT DE TERMINOLOGIE :
L'EXPRESSION *PESTE SELVATIQUE* OU *SYLVATIQUE*
EST FONDAMENTALEMENT ERRONÉE

Par G. GIRARD (*)

La découverte, parallèlement à la *Peste murine*, d'épizooties affectant des rongeurs d'espèces variées dont l'habitat, les mœurs, la nature des ectoparasites diffèrent absolument de ceux du rat, a provoqué de la part de l'éminent épidémiologiste portugais RICARDO JORGE, en 1928, la création d'une expression nouvelle, celle de *Peste selvatique*. S'il était opportun de souligner à l'aide d'un qualificatif approprié cette importante donnée épidémiologique, il est pour le moins curieux que R. JORGE se soit arrêté au choix d'un terme qui signifie le contraire de ce qu'il veut exprimer. Qu'il s'agisse du mot *selve* (*selva* en espagnol) d'où l'auteur a tiré l'épithète *selvatique* ou de *sylve* (lat. *sylva*) dont nous faisons le terme plus correct dans notre langue de *sylvatique*, l'un et l'autre traduisent exactement la même chose. Ils rappellent ce qui touche à la forêt, les « selves » concernant particulièrement les vastes forêts vierges des régions équatoriales de l'Amérique du Sud. Or, parmi les rongeurs qui participent à cette peste dite « sylvatique », aucun n'est l'hôte des forêts ou des régions boisées ; tous sont au contraire animaux des steppes ou des plaines. Mais le mot « steppe » n'a pas d'étymologie latine, il n'est que la transposition presque littérale du russe *Stepj*. Si je m'en rapporte au dictionnaire Larousse, les steppes s'opposent par leur configuration aux forêts puisqu'elles sont caractérisées, outre leur relief peu accusé, « par une végétation en général composée presque uniquement de graminées, à l'exclusion des arbres, et que le sol de certaines steppes passe lentement au désert ». Précisément, le tarbagan, le spermophile, l'écureuil fouisseur, la gerbille, la souris polymastique, le cobaye sauvage ou *cuis* vivent dans les steppes de l'Asie ou de la Russie ou dans les plaines de l'Amérique et les terres sablonneuses d'Afrique, le « veld » des Sud-Africains. C'est donc entretenir une regrettable confusion que d'appliquer à la peste

(*) Séance du 12 février 1947.

de ces rongeurs le vocable de peste « sylvatique » que l'on voit communément employé aujourd'hui par les auteurs américains qui consacrent à son étude d'importants travaux. Dans son magistral *Traité sur la Peste* rédigé en anglais (1936), WU LIEN TEH et collab. mentionnent incidemment l'expression « selvatic plague », mais n'en font pas le titre d'un chapitre qu'ils n'eussent pas manqué de lui consacrer si l'épithète avait été conforme aux faits qu'elle était censée représenter. *Peste des rongeurs sauvages*, d'une part (*wild rodents plague*), *peste des rongeurs domestiques*, d'autre part (*domestic rodents plague*) sont, en français et en anglais, les termes qui répondent avec une suffisante précision à la réalité.

Peut-être n'aurais-je pas soulevé ce débat dont l'intérêt apparaîtra assez banal puisque l'expression « peste sylvatique » a été acceptée jusqu'à présent et bénéficie d'une priorité de 20 ans, si mon attention n'avait récemment été retenue sur un fait nouveau. Sous la signature d'ADOLFO Pozzo, un ouvrage, en langue espagnole, vient d'être édité à Buenos-Aires, intitulé *Peste de Oriente* (Edit. Alfa, 1945). Je n'en ai encore lu qu'une analyse succincte dans laquelle j'ai toutefois relevé que l'auteur argentin n'acceptait pas sans réticence l'épithète que nous devons à R. JORGE. Les raisons qu'il invoque sont évidemment les mêmes que les miennes, mais il propose de lui substituer le terme de « peste rurale ». En vérité, cette proposition est à rejeter. Elle convient peut-être à un aspect particulier de l'infection pesteuse sur le territoire de la République Argentine où la peste humaine, d'origine murine, ne se voit guère que dans les centres urbains tandis que dans les grandes plaines où la population est très clairsemée, les épizooties affectent les rongeurs sauvages avec d'exceptionnelles transmissions de l'infection à l'homme. Dans ce cadre restreint, que l'on peut au surplus étendre à d'autres Etats de l'Amérique du Sud, on est fondé à opposer à la peste urbaine, une peste rurale dont la physionomie est différente. Mais l'expression, si elle devait être généralisée et s'appliquer à la peste des rongeurs sauvages, créerait une nouvelle confusion.

Que ce soit en Afrique du Nord, en A. O. F., à Madagascar, aux Indes Néerlandaises ou dans l'Inde britannique, la peste dans les villes, les villages ou les hameaux de la brousse est une, elle frappe l'homme sous une incidence identique qui n'est commandée que par le degré de l'infection murine et la densité de sa faune pulicide, puisque le rat est, ici et là, le seul rongeur, et c'est un rongeur domestique; réservoir de virus.

Institut Pasteur, Service de la Peste.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CONTAMINATION LÉPREUSE

Par R. CHAUSSINAND (*)

L'homme étant l'unique réservoir de virus lépreux, la majorité des auteurs admettent que l'importance des risques de contamination, au cours des rapports entre lépreux et individus sains, dépend d'une part, du degré de contagiosité du malade et d'autre part, de l'intimité et de la durée du contact.

Une enquête effectuée au dispensaire de l'Institut Pasteur de Saïgon dans le but de rechercher les sources probables de la contamination chez 1.223 lépreux s'est révélée décevante.

284 malades, seulement, ont pu ou voulu nous indiquer qu'ils se sont trouvés en contact avec des lépreux avant l'éclosion de leur lèpre (Tableau I).

TABLEAU I

Sources de contamination probables décelées chez 1.223 lépreux			
Races	Nombre de malades	Contact lépreux	Pas de contact lépreux connu ou avoué
Annamite.	897	234 (26,1 0/0)	663 (73,9 0/0)
Chinoise	257	30 (11,7 0/0)	227 (88,3 0/0)
Diverses	39	10	29
Eurasienne	16	10	6
Européenne	14	—	14
Total	1.223	284 (23,22 0/0)	939 (76,78 0/0)

Il est évident que le contact infectant reste souvent inconnu des malades. Ainsi, nous sommes persuadé que les 14 lépreux européens que nous avons longuement interrogés ignorent absolument comment ils ont contracté leur infection. Le contact contaminateur peut remonter à de nombreuses années ou avoir été trop éphémère pour laisser un souvenir précis au malade. Mais, nous avons eu

(*) Séance du 8 janvier 1947.

nettement l'impression que certains lépreux, notamment de race chinoise, nient, pour des raisons qui n'ont pu être décelées, des contacts dont ils se souviennent parfaitement.

L'enquête a révélé, en outre, que sur les 284 cas de lèpre admis comme sources de contagion, 250 (88,03 o/o) étaient vraisemblablement à classer dans les lèpres lépromateuse et complète qui sont considérées comme très contagieuses, tandis que 34 (11,97 o/o) paraissaient faire partie du groupe nerveux, forme de lèpre supposée rarement infectante.

La lèpre est généralement présentée comme une maladie « familiale ». Il paraît en effet admissible que des sujets sains vivant en contact intime avec des parents lépreux, dans une même habitation, se trouvent plus exposés à la contagion que des individus fréquentant des lépreux de temps à autre. Notre enquête semble cependant démontrer que les risques de contamination par cohabitation ne sont pas supérieurs à ceux auxquels on s'expose par des contacts lépreux intermittents. Sur 284 cas infectés de lèpre, 128 (45,1 o/o) avaient vécu en cohabitation étroite avec un malade et 156 (54,9 o/o) n'avaient eu que des contacts lépreux plus ou moins espacés et de durée variable.

En ce qui concerne les sources de contamination probables de ces 284 cas, 159 (56 o/o) étaient d'origine familiale et 125 (44 o/o) se sont révélées étrangères à la famille du malade :

Père	26
Mère	16
Frère	21
Sœur	9
Fils	3
Fille	4
Conjoint	2
Conjointe	0
Grand-père	3
Grand'mère	5
Petit-fils	1
Oncle	33
Tante	9
Cousin	15
Cousine	2
Neveu	2
Parent éloigné ou par alliance	8
Nourrice	1
Étranger à la famille	124

La durée du contact supposé infectant a varié de 1 jour à 33 ans (Tableaux II et III).

TABLEAU II

Durée du contact supposé contaminateur chez 128 malades ayant cohabité avec un lépreux														
2 à 4 jours	1 à 3 mois	4 à 6 mois	7 à 9 mois	10 à 12 mois	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 à 30 ans
3	2	2	—	16	16	12	11	15	10	■	■	3	■	18

TABLEAU III

Durée du contact intermittent supposé contaminateur chez 156 lépreux														
1 à 15 jours	1 à 3 mois	4 à 6 mois	7 à 9 mois	10 à 12 mois	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 à 33 ans
3	4	7	1	27	20	14	7	11	15	9	7	3	6	22

Il faut se garder de surestimer la valeur de ce genre d'enquêtes. Car, bien que nous ayons procédé nous-même à l'interrogatoire de tous les malades et que seules, aient été enregistrées les réponses confirmées par un deuxième interrogatoire effectué quatre mois plus tard, les résultats obtenus ne peuvent donner qu'une image infidèle de la réalité. Le lépreux indique le contact qui a le plus frappé son esprit, mais qui ne représente pas forcément le contact infectant. En outre, il est souvent difficile de classer rétrospectivement le malade supposé contaminateur dans le groupe lepromateux « malin » ou dans le groupe nerveux « bénin ». D'ailleurs, il est fort probable qu'un lépreux nerveux à muqueuse pituitaire atteinte se montre beaucoup plus dangereux pour son entourage qu'un lepromateux présentant des examens de la muqueuse nasale négatifs. Or, il est impossible d'élucider ce point important en interrogeant les malades et cela, plusieurs années après leur contamination. La manière de procéder la plus sûre serait de suivre régulièrement, pendant des années, l'entourage immédiat de tous les lépreux en traitement au dispensaire en pratiquant des examens cliniques périodiques. Il n'y a qu'ainsi que le pouvoir contaminateur de chaque malade, dont le degré d'infection serait connu, pourrait être

établi avec certitude. Mais, pour cela, il faudrait pouvoir disposer d'un personnel spécialisé ne s'occupant que de ce travail d'enquête et de dépistage. Nous n'avons eu ni le temps, ni les moyens nécessaires pour entreprendre cette étude.

Les résultats de notre enquête permettent néanmoins de formuler les conclusions suivantes :

Les lépromateux et les lépreux complets représentent la principale source d'infection.

La cohabitation avec un lépreux favorise, sans aucun doute, la contamination, mais elle est loin d'être indispensable à la transmission du germe de la lèpre.

Le terme « maladie familiale » appliqué à la lèpre paraît impropre, puisque, dans 44 o/o des cas ayant reconnu un contact lépreux, la contamination avait eu, vraisemblablement, une origine extra-familiale.

Bien qu'il soit logique d'admettre que le danger d'infection augmente avec la durée du contact lépreux, il semble que des rapports intermittents même de courte durée puissent être suffisants pour provoquer une contamination. Sur 1.223 malades interrogés, 939 (76,78 o/o) ont prétendu n'avoir jamais été en contact avec un lépreux. Même en admettant que certains d'entre eux nous aient caché la vérité, on a nettement l'impression que de nombreux lépreux ne se souviennent réellement d'aucun contact suspect. L'exemple des 14 malades européens, dont 11 n'avaient quitté la France qu'à l'âge adulte, démontre que ces contaminations occultes n'ont pas toujours lieu dans l'enfance. Or, en pays léprogène, un adulte ne reste pas des mois en rapport même intermittent avec un lépreux avéré sans s'en rendre compte à un moment donné. Les Annamites, notamment, connaissent parfaitement la lèpre. Il paraît donc probable qu'assez souvent des contacts de courte durée suffisent pour réaliser la transmission du bacille de HANSEN.

Institut Pasteur de Paris (Service de la Lèpre).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES TYPHUS PAR L'AGGLUTINATION DES RICKETTSIES

Par PAUL GIROUD et JEAN JADIN (*)

La différenciation des infections typhiques est d'une importance primordiale. Les résultats de la note que nous avons déjà présentée (1) concernant les typhus du Ruanda-Urundi montrent que

(*) Séance du 12 février 1947.

ceux-ci doivent être classés parmi les affections du groupe du virus épidémique.

Nous voulons aujourd'hui passer en revue les diverses techniques qui peuvent actuellement fournir un diagnostic différentiel facile : la réaction de WEIL-FELIX et ses résultats, la déviation du complément, la réaction de précipitation et enfin l'agglutination des rickettsies sur laquelle nous allons de nouveau insister.

I. *Le Weil-Felix*. — Nous ne voulons pas diminuer la valeur de cette réaction qui a la même importance qu'un bon symptôme clinique, nous tenons cependant à présenter les considérations suivantes : si au cours d'une épidémie de typhus exanthématique, on pratique simultanément et de façon régulière les réactions de WIDAL et de WEIL-FELIX, on est frappé par le fait que fort souvent le WIDAL est positif alors que le WEIL-FELIX l'est également ou que celui-ci fait défaut et que l'agglutination des rickettsies entraîne le diagnostic. L'un de nous a même pu observer, au Congo belge, en suivant de près les malades dès le début de l'infection, que les agglutinines anti-Eberth apparaissaient avant celles agglutinant le bacille *proteus*. Déjà CH. NICOLLE avait observé ces co-agglutinations et considérait qu'il ne fallait pas en tenir compte. NEUJEAN (2) constate également la fréquence de ces co-agglutinations au Ruanda-Urundi. Ajoutons encore que ces agglutinines anti-Eberth apparaissent chez des non-vaccinés et qu'elles sont actives vis-à-vis de la souche B. typhique Ogou. De leurs côtés LE CHUITON et BERGE (3), A. JUDE (4) ont fait des observations équivalentes.

Ici même, au cours du rapatriement des prisonniers, nous avons pu voir ces années dernières de nombreuses réactions de WEIL-FELIX négatives chez des typhus typiques et dont certains furent mortels. Dans un cas mortel, trois WEIL-FELIX successifs ont été négatifs. Au cours de ces typhus nous avons eu assez fréquemment des réactions de WIDAL positives, nous les avons même eues pour l'EBERTH et avec les antigènes O et H. Nous avons aussi constaté des infections typiques avec hémoculture positive pour l'EBERTH et les paratyphiques. Nous avons eu aussi avec notre ami THIBAUT des agglutinines par le bacille dysentérique.

Il n'est pas douteux que les *proteus* X et les rickettsies ont un antigène commun. Il ne semble pas que cet antigène commun puisse être chaque fois en cause puisque de nombreux typhiques peuvent présenter une réaction de WEIL-FELIX négative. Certains expérimentateurs, dont FLECK, admettent actuellement que 10 o/o des typhiques ont un WEIL-FELIX négatif. Si l'on admet au contraire la possibilité du passage dans la circulation sanguine d'un *proteus* banal, qui prend par ce passage la forme X, il est aussi possible d'admettre qu'un germe paratyphique ou EBERTH peut passer dans la circu-

lation sanguine et ainsi provoquer un WIDAL positif au cours du typhus. Nous faisons remarquer que cette explication est conforme aux constatations de l'un de nous concernant la réaction de WEIL-FELIX (5).

En tout cas, le fait d'une réaction de WEIL-FELIX négative et d'un WIDAL positif, d'une agglutination positive vis-à-vis du dysentérique ne doit pas faire éliminer le diagnostic de typhus, seules les réactions d'agglutination des rickettsies dont nous parlerons plus loin permettent de poser un diagnostic de certitude.

II. *Fixation du complément.* — La fixation du complément vis-à-vis du typhus a comme vis-à-vis de toutes les autres affections subi des fortunes diverses. Elle fut utilisée tout d'abord par les travailleurs de l'école de WEIGL dont MOSING, qui employait comme antigène des intestins de poux. Cette technique était difficile et l'antigène rare, cette réaction pouvait, de plus, être positive même chez les seuls porteurs de poux. En Afrique du Nord notre collègue BRISOU a fait quelques fixations du complément, nous en avons fait nous-même à Paris avec A. JUDE (6) et Mme STOLZOVA-SUTORISOVA. D'autre part, en Amérique, à la suite des travaux d'IDA BENGSTON et de TOPPING, de nombreux travailleurs ont fait des fixations du complément avec des suspensions purifiées de rickettsies cultivées dans l'œuf. Toutes ces réactions sont compliquées et le diagnostic de typhus ne doit requérir que des techniques faciles.

III. *Réaction de précipitation.* — Les sérums des typhiques sont très instables. Il suffit bien souvent d'ajouter un peu d'eau distillée pour que ceux-ci deviennent opalescents. La réaction d'HENRY peut être positive chez des typhiques. Nous nous souvenons qu'au cours d'une démonstration faite par HENRY à Tunis en 1933 notre collègue PAUL DURAND avait fait tester en même temps que des sérums de paludéens des sérums de typhiques et ces sérums donnaient aussi des réactions positives. WARNECK (7) a constaté des réactions de WASSERMAN, de KAHN, de MEINICKE positives dans les derniers jours de la fièvre. Pendant les premières semaines de la convalescence, les réactions deviennent faiblement ou moyennement positives. Mais c'est surtout la réaction de KAHN qui donne ces résultats. Quelques rares cas de typhus donnent des réactions de WASSERMAN, de KAHN, de MEINICKE assez fortement positives, mais toujours de courte durée. Ces réactions n'existent pas chez les vaccinés non malades.

Il n'est pas douteux qu'une floculation se produit lorsqu'on met en contact l'antigène spécifique et l'anticorps contenu dans le sérum. On peut augmenter cette réaction en faisant comme ELKERTON (8) un mélange du sérum et du complexe antigène-chlorure de platine. Ce mélange provoque une opalescence immédiate très nette. Nous

avons constaté des faits analogues à Paris avec notre collègue JUDE non seulement avec le chlorure de platine, mais avec le chlorure d'or, l'or colloïdal et d'autres colloïdes. On ne peut pas considérer cependant ces réactions extrêmement rapides comme spécifiques puisque, comme nous l'avons vu, le même résultat est obtenu avec des antigènes divers provenant de rickettsioses ne provoquant pas d'immunité entre elles. Des sérums de typhiques répondant par exemple avec un antigène de fluviale du Japon aussi bien qu'avec l'antigène épidémique.

IV. *Agglutination des rickettsies*. — La réaction d'agglutination des rickettsies suivant la technique de P. et M.-L. GIROUD (9) dont nous avons ici même publié la technique et que nous utilisons depuis 1941, permet un diagnostic facile du typhus exanthématique. C'est une agglutination microscopique faite à la température ambiante avec une suspension formolée de rickettsies, la lecture étant faite sur frottis fixés et colorés. Dans les cas typiques la différenciation des anticorps épidémiques ou murins est très facile. Les différences de taux sont très nettes. Un sérum de typhus épidémique agglutine à 1 : 640, l'antigène murin ne sera pas agglutiné ou sera agglutiné à 1 : 80. Au début de la maladie quand les anticorps apparaissent, vers le 3^e ou le 4^e jour, la différenciation est très aisée.

Pendant la période des anticorps maxima la différenciation est moins facile, on peut cependant avoir une idée du diagnostic en interprétant les agglutinations plus ou moins massives. Puis la différenciation se fait très facilement.

Expérimentalement on constate les faits suivants : sur le lapin recevant des doses massives de rickettsies épidémiques par voie péritonéale (8 cm³ de suspension de rickettsies correspondant à 0,50 g. de poumon de lapin). Au bout de 3 jours, on constate la présence d'agglutinines actives à 1 : 320 vis-à-vis du virus épidémique et 1 : 20 ou 1 : 40 vis-à-vis du typhus murin. Au bout de 6 jours le taux s'élève à 1 : 640 pour l'épidémique et 1 : 320 pour le murin. Dans la suite le même sérum peut agglutiner aux mêmes taux les rickettsies des 2 types. Puis la spécificité réapparaît. Il existe donc une période de la maladie où les anticorps ne sont pas spécifiques.

Nous nous sommes demandés si pendant cette période un artifice ne permettrait pas de résoudre le problème.

Nous avons soumis ces sérums à un chauffage à 56° pendant 30 minutes, ces sérums, après ce traitement, semblent plus actifs vis-à-vis des rickettsies mais la spécificité diminue.

En effet, un sérum qui au 6^e jour est actif à 1 : 1.280, agglutine encore faiblement à 1 : 2.560 le typhus épidémique et fortement à 1 : 1.280 le typhus murin. Au 8^e jour le sérum qui se montrait faiblement actif à 1 : 1.280 vis-à-vis du typhus épidémique est forte-

ment actif au même taux après chauffage et ce même sérum qui avant chauffage agglutinait au 1 : 160 le virus murin agglutine après chauffage au 1 : 640. Dans ce cas, le chauffage diminue la spécificité. Un autre sérum qui agglutinait à 1 : 640 après 6 jours agglutine fortement au 1 : 1.280 le typhus épidémique quand il a été chauffé, mais le typhus murin qui n'était agglutiné qu'au 1 : 80 est agglutiné après chauffage faiblement à 1 : 1.280. Le même résultat est observé au 8^e jour, le sérum frais agglutine respectivement le typhus historique et murin à 1 : 2.560 et à 1 : 40, alors qu'après chauffage, il y a agglutination à 1 : 640 pour les deux souches de virus.

Ces essais nous montrent que le chauffage diminue la spécificité au lieu de l'augmenter.

Cette observation était pleine d'intérêt pour nous. En effet en étudiant des sérums de provenance du Ruanda-Urundi et qui avant l'envoi avaient été chauffés à 56° pendant 30 minutes, nous avons pu constater que pour quelques-uns de ces sérums la différenciation était peu marquée ou du moins que les taux d'agglutination vis-à-vis du typhus murin étaient relativement élevés alors qu'il s'agissait d'une épidémie de typhus historique.

Ces constatations nous amènent à conclure que pour établir un diagnostic différentiel de certitude il faut tenir compte du temps de la maladie où le sérum a été prélevé. Il faut préciser, si le sérum a été chauffé ou conservé pendant plusieurs mois avant que la réaction ait pu être effectuée ce qui est en général le cas pour les sérums venus d'endroits éloignés. Il ne faudra porter un jugement définitif sur la nature du virus en cas de doute qu'à la suite de l'examen d'un deuxième échantillon.

Ces observations nous montrent donc qu'au cours d'une affection typhique les anticorps ont à une période déterminée une phase non spécifique maxima, que celle-ci succède et précède une phase spécifique.

Travail de l'Institut Pasteur de Paris : Service du Typhus et Laboratoire d'Astrida (Ruanda-Urundi, Congo Belge).

BIBLIOGRAPHIE

1. JADIN (J.) et GIROUD (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, séance du 11 décembre 1946.
2. NEUJEAN (G.). — *Recueil de travaux de Sc. Med. au Congo Belge*, 1944, n° 2, p. 8.
3. LE CHUITON et BERGE. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, Séance du 9 mai 1945, 39, 1946, p. 103.
4. JUDE (A.) et SORREL (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, séance du 20 novembre 1946.

5. GIROUD (P.) et TANNENBAUM (S.). — *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1937, **26**, p. 671.
6. GIROUD (P.) et JUDE (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, séance juin 1946, in 1947, **40**, 142.
7. WARNECK (B.). — *Arch. f. Hyg. u. Bakt.*, CXXIX, 20 janvier 1943, p. 167.
8. ELKERTON (L. E.) cité par SACHS. — *Journ. Army Med. Corps*, mars 1946, 86-98.
9. GIROUD (P. et M. L.). — *Jour. méd. chir. prat.*, septembre 1942 ; *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1944, **37**, p. 344.

ESSAIS SUR L'ACTION PRÉVENTIVE
DU DIAMIDINODIPHENOXPENTANE ADMINISTRÉ *PER OS*
SUR LA TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE
A *TRYPANOSOMA EQUIPERDUM* DU RAT

Par L. LAUNOY et CL. JEANPIERRE (*)

Note préliminaire.

Quelques expériences sur le traitement *per os*, de certaines trypanosomoses expérimentales, ont été poursuivies par certains auteurs. Ainsi, ROSENTHAL (1) étudia avec succès l'action du chlorhydrate de l'oxyde du méta-amino-para-hydroxy-phényl-arsine (Mapharsen, Fontarsol), sur les affections à *Trypanosoma equiperdum* de la Souris. Plus récemment, chez l'homme, WEIDMANN D. et KARL FRANZ (2) ont observé l'activité du *p*.mélaminyl-phényl-arsénoxyde-dihydrate de FRIEDHEIM (Melarsen) sur seize indigènes atteints de la maladie du sommeil. Ils ont conclu à l'activité de cette médication, la voie parentérale est toutefois préférable quant à ses résultats à la voie *per os*, mais celle-ci reste néanmoins sans aucun doute, effective.

En ce qui concerne l'action préventive, nous connaissons les expériences de R. ARNAUD (3) qui, en 1927, 1928 et 1929, expérimenta l'action du moranyl, absorbé *per os*, sur des indigènes des terres habembés (Moyen Congo). ARNAUD faisait absorber 0 g. 08 par kilogramme de moranyl en quatre prises de 0 g. 02 par kilogramme, tous les deux jours. Le produit était présenté en solution au 1/50. Bien qu'encourageants d'après ARNAUD, les résultats de ce dernier ne furent pas confirmés par E. JAMOT et CHAMBON et DE MARQUEISSAC (4) en 1930.

Les expériences dont nous rapportons aujourd'hui les premiers résultats s'appliquent tout particulièrement à l'étude de l'action

(*) Séance du 12 février 1947.

préventive exercée par le diamidino-diphénoxy-pentane (*Pentamidine*, *Lomidine*) donné *per os* à des souris, puis à des rats ultérieurement infectés par *T. equiperdum*.

Nous rappelons que l'un de nous, avec LAGODSKY, publia en 1940 l'action préventive exercée par le diamidino-diphénoxy-pentane employé par voie veineuse chez la souris infectée par *T. brucei* (5). L'action préventive d'une dose convenable de diamidino-diphénoxy-pentane administrée par voie veineuse, a été vérifiée par VAN HOOFF et ses collaborateurs sur le cobaye, secondairement infecté par *T. gambiense* (6) et par CLAESSENS chez l'Homme (7).

Les expériences ci-dessous se rapportent à nos recherches sur le Rat.

Expérience du 27 novembre 1946. — Onze rats, numérotés 1 à 11, ont été employés ; ces animaux ont reçu la substance chimique par cathétérisme de l'œsophage. Les doses ont varié de 7,50 mg. à 15 mg. par 100 g. de poids. Quatre de ces animaux meurent par toxicité, dont deux (n^{os} 9 et 11) à la dose de 15 mg. et deux autres aux doses de 10 mg. (n^o 10) et 7,50 mg. (n^o 1). Le rat n^o 10 succomba en moins de 24 heures, le rat n^o 1 meurt seulement le 5^e jour. Se sont montrés *réfractaires* à l'inoculation sous-cutanée de un million de trypanosomes inoculés sous la peau, les rats n^o 4 et n^o 5 ; le second de ces animaux avait ingéré 10 mg. de la substance préventive, le rat n^o 4 avait absorbé seulement 7,50 mg. L'épreuve de l'état réfractaire a été faite au 7^e jour pour le n^o 4 et au 20^e jour après l'ingestion supposée préventive pour le n^o 5. Ces animaux étaient encore négatifs 69 jours pour le n^o 4 et 57 jours pour le n^o 5, après l'épreuve, cet intervalle étant compté du jour de l'inoculation d'épreuve jusqu'au 12 février inclus. Les animaux n^{os} 2, 3, 6, 7, 8 qui, après l'inoculation d'épreuve n'ont pas montré d'état réfractaire, présentèrent néanmoins une plus grande résistance à l'infection ; elle se traduisait par une incubation prolongée pouvant atteindre (chez le rat n^o 7) 33 jours.

Expérience du 4 décembre 1946. — Sept animaux, n^{os} 12 à 18, ont été employés. Aux rats n^{os} 12 et 13, nous avons fait ingérer 5 mg. de chlorhydrate du diamidino-diphénoxy-pentane ; les rats 14 et 15 en absorbèrent 7,50 mg., le rat 16 reçut 10 mg. et les rats 17 et 18 furent gratifiés de 15 mg. Les rats 15 et 18 ont succombé par toxicité tardive en 6 et 8 jours respectivement. L'inoculation d'épreuve, faite au 7^e jour après l'ingestion, donne les résultats suivants : les rats 12 (5 mg.) et 16 (10 mg.) se montrent réfractaires. Les rats 14 et 17, par contre, ont pris l'infection. L'examen du sang des rats 12 et 16, pratiqué quotidiennement, est encore négatif 63 jours après l'épreuve (examen du 12 février 1946). Les rats 14 et 17, quoique positifs, eurent une incubation légèrement prolongée, elle atteignit 15 jours. Le seul animal (rat n^o 13), dont l'inoculation d'épreuve fut effectuée 45 jours après la thérapeutique préventive, se montra positif après incubation normale de 4 jours.

Expérience du 9 janvier 1947. — Nous nous sommes servis dans cette expérience de 18 animaux : rats n^{os} 19 à 36. Tous ces animaux reçurent, par cathétérisme de l'œsophage, 10 mg. du corps préventif pour 100 g. de poids corporel ; deux d'entre eux (n^{os} 19 et 20) moururent par toxicité.

Les rats 21 à 27 sont éprouvés par un million de trypanosomes sous la peau, 5 jours après la thérapeutique préventive. Les numéros 28 à 36 subissent leur épreuve le 12^e jour après l'ingestion préventive. Le 12 février, les rats n^{os} 21, 22, 25, 26 et 27 sont toujours négatifs. Les rats n^{os} 22 et 24 furent positifs respectivement les 14^e et 21^e jours après l'épreuve.

Dans la seconde série d'animaux éprouvés 12 jours après la cure préventive, les rats n^{os} 28, 29, 32, 34 et 36 ont été positifs en 4, 10 et 12 jours après l'épreuve ; les rats 31 et 33 positifs le 7 février, soit 17 jours après l'inoculation probatoire, sont trouvés négatifs les jours suivants ; le 12 février, ils sont encore négatifs. Le rat n^o 35 est le seul de la série dont l'examen fut trouvé négatif jusqu'à ce jour, 12 février 1947.

En somme, sur les trente-six animaux employés dans nos expériences, huit d'entre eux sont morts par toxicité, dix-huit n'ont pas résisté à l'injection d'épreuve, mais ils ont présenté une incubation prolongée ; enfin, les dix animaux restants, soit 36 o/o des animaux éprouvés (défalcation faite des morts par toxicité), se sont montrés réfractaires.

Nous n'ignorons pas que l'inoculation d'épreuve peut se manifester deux mois après qu'elle a été pratiquée, *a fortiori* après quatre semaines ; mais, nous avons dit que ces résultats sont des résultats préliminaires. Les animaux qui ont survécu jusqu'à ce jour sont l'objet de notre surveillance quotidienne ; peut-être serons-nous conduits à modifier dans un sens de précision les résultats ci-dessus. Quoi qu'il en soit, nous pouvons conclure de ceux-ci et sans réticence, que l'ingestion *per os* du diamidino-diphénoxypentane est opérante bien qu'irrégulière. Du point de vue préventif, la dose de 5 mg. pour 100 g. est susceptible de déterminer un état réfractaire de sept jours. L'étude des modalités de l'application de ce procédé de prévention chimique nous conduira, nous l'espérons, à une définition correcte de son emploi. Cette étude, nous la poursuivons non seulement sur *T. equiperdum*, mais sur d'autres parasites du genre *Trypanosoma*.

Ajoutons encore que dans les expériences ci-dessus, les animaux employés pesaient de 80 à 120 g. et que les témoins d'infection succombaient à celle-ci entre trois et dix jours.

En comparant les résultats actuels à ceux obtenus par L. LAUNOY et H. LAGODSKY (8) dans leurs recherches sur le Rat, de l'action préventive exercée contre *T. equiperdum* par le même diamidino-diphénoxypentane, injecté par voie *sous-cutanée*, on remarque que par cette voie, la dose capable de prévenir l'infection pendant quatorze jours environ et dans 50 o/o des cas est de 0 mg. 50 par 100 g. Cette dose est donc au moins dix fois inférieure à celle que nécessite une action préventive de seulement sept jours au maximum, déterminée par l'absorption du même produit.

La connaissance de ces faits indique d'ores et déjà que la prévention par le diamidino-diphénoxy-pentane, introduit dans l'organisme par absorption, doit nécessiter une prise régulière de cette substance ; une dose unique, non toxique, ne permettant qu'une prévention de courte durée.

A la recherche de l'action préventive *per os* du diamidino-diphénoxy-pentane, nous avons joint secondairement, celle de l'action curative, par le même procédé. Nous avons étudié l'action du corps chimique sur des septicémies massives, avancées, et sur des septicémies de début. Dans le *premier cas*, l'absorption de 5, 7,50, 10, 15 et 20 mg. pour 100 g. a blanchi les animaux en moins de 48 heures ; mais, tous ont rechuté dans un laps de temps compris entre dix et quarante jours. Dans le *second cas* (expérience du 14 janvier 1947, septicémie de début) dix animaux ont reçu chacun 10 mg. pour 100 g. ; ils ont tous été blanchis comme ci-dessus ; mais, dès le 7 février, soit vingt-deux jours après le traitement, sept d'entre eux étaient déjà rechutés ; ils le sont tous le 12 février. Ainsi, une dose unique de diamidino-diphénoxy-pentane, appliquée *per os*, montre une action préventive beaucoup plus nette que l'action curative exercée par la même dose, par le même procédé d'application.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROSENTHAL (S. M.). — *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, 1942, vol. LXXVI, p. 358.
2. WEIDMANN (D.) et KARL FRANZ. — *The Amer. Journ. of Trop. Med.*, 1945, 25, p. 343.
3. ARNAUD (R.). — *Bull. of Pathol. Exot.*, 1929, vol. XXII, p. 872.
4. JAMOT (E.) et CHAMBON. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1940, vol. XXXIII, p. 491.
5. LAUNOY (L.) et LAGODSKY (H.). — *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1940, vol. XXXIII, n° 5, p. 310.
6. VAN HOOFF et collab. — *Transact of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, vol. XXXVII, 1944, p. 271.
7. CLAESSENS (T.). — *Ann. Soc. Trop. Med. Belge*, 1946, vol. XXVI, p. 7.
8. LAUNOY (L.) et LAGODSKY (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, séance du 14 décembre 1946.

RÉPARTITION DU PALUDISME EN ÉQUATEUR

Par R. CASTILLO (*)

Le paludisme est la maladie la plus connue en Equateur parce qu'elle y est aussi la plus répandue.

Il est réparti suivant trois zones bien délimitées :

(*) Séance du 20 novembre 1946.

1° Les régions qui s'étendent sur la côte baignée par l'Océan Pacifique,

2° La région andine délimitée par les deux Cordillères des Andes,

3° La région qui comprend toute la vallée de l'Amazone.

Dans ces trois régions, le paludisme est distribué de façon différente, par suite des caractères, différents aussi, présentés par les vecteurs.

La première région, ou région littorale est à une altitude de 800 m. au-dessus du niveau de la mer ; elle constitue une vaste plaine qui, à l'époque des pluies, favorise considérablement la formation de gîtes à larves. Le type principal des anophèles qui y sont rencontrés est *Anophèles (Nyssorhynchus) albimanus* Wiedemann responsable de toutes les endémo-épidémies qui s'y propagent, de telle sorte que 80 o/o de la population y sont maintenus en état d'infection.

L'influence d'*Anophèles albimanus* s'étend sur les cinq provinces littorales : Esmeraldas, Manabi, Los Rios, Guayas et El Oro. Ces provinces restent les plus infectées au cours de la saison pluvieuse d'une durée de six mois. Toutefois, la période la plus critique est celle de la transition de la saison des pluies à la saison sèche, parce qu'à ce moment les rivières et cours d'eau se retirant dans leurs lits, laissent sur le terrain avoisinant des marais et poches d'eau favorables à la pullulation des larves.

La deuxième région, qui s'étend entre les deux Cordillères des Andes à une altitude plus élevée, offre cette constatation intéressante qu'elle est habitée par une faune anophélienne totalement différente de la précédente, dont la capacité de vol ne s'élève pas au-dessus de 200 m. alors que la zone andine partagée en versants oriental et occidental, se trouve à une altitude supérieure à 2.500 m. Les caractères de l'infection paludéenne observés dans la zone du littoral sont différents de ceux de l'infection paludéenne rencontrés dans les deux autres régions. Cette région est, en effet, plantée de rizières qui favorisent la pullulation des moustiques. Ceux-ci, infectés par la piqure d'individus sédentaires, ne manquent pas d'aller répandre leurs sporozoïtes chez d'autres groupes d'individus en déplacement de travail.

Les espèces de parasites les plus fréquentes sont : *Pl. vivax* et *Pl. falciparum* : cette dernière forme est responsable de nombreux cas de fièvre hémoglobinurique ou pernicieuse, souvent mortelle. La forme pernicieuse est la plus fréquente et représente le facteur dont la responsabilité est la plus grande dans la diminution de la main-d'œuvre de cette région.

La région interandine se trouve située entre les deux chaînes des Andes. Elle est constituée par un plateau qui s'étend à 1.000 m. au-dessus du niveau de la mer. La limite de puissance de vol des

moustiques de cette région est de 2.500 m. ; ils ne sauraient, en effet, s'élever au-dessus, par suite des courants violents existants auxquels la constitution trop fragile des insectes ne saurait résister. Dans cette région, le paludisme semble être localisé sur des étendues circonscrites voisines des régions basses allant du nord au sud : province de Carchi, vallée de la rivière Chota ; province de Imbabura, zones d'Ibarra, Salinas et Tumbabiro ; province de Pichincha, zone de la vallée des Chillos, Nanegal et Gualea ; province de Chimborazo, vallée de Piztizshi-Huigra ; province de l'Azuay, vallée du Junguilla et province de Loya, vallée du Cata-mayo.

Le vecteur principal du paludisme de cette région est *Anophèles pseudopunctipennis rivadeneirai*, Levi-Castillo ; cette espèce équatorienne est plus nombreuse dans les vallées chaudes de cette région où le paludisme est plus fréquent ; mais elle a été combattue en 1941, grâce aux travaux effectués par le Docteur JAIME RIVADENEIRA-DAVILA et l'auteur de cette communication. Il est possible de retrouver cette espèce à l'intérieur des habitations où elle trouve une température plus douce et un milieu plus favorable au repas de sang humain sur des individus infectés par *Pl. vivax* et *Pl. malariae*.

La région de l'Amazonie est, elle, plus chaude et plus humide ; elle est située de l'autre côté de la Cordillère des Andes. Elle est parcourue par d'importantes rivières formées par les débordements du fleuve. Elle est marécageuse dans toute son étendue et infestée de paludisme grâce à la présence d'*Anophèles* nombreux. On peut la diviser en deux parties, l'une longeant le pied de la Cordillère, et l'autre s'en trouvant plus éloignée.

Le caractère différentiel dominant entre ces deux régions est que, dans la première règne une température plus basse, tandis que la seconde présente une température de 35° à l'ombre et est plus humide.

Dans la première région, on trouve *Anopheles (Kerteszia) boliviensis* Theobald qui vit dans les arbres de la forêt et dans les *Bromeliacea*. *A. boliviensis* Theobald a été trouvé porteur de gamètes à Arajuno dans la province de Napo-Pastaza ; d'autres moustiques intéressant plus l'entomologiste que le paludologue peuvent encore être découverts dans cette région.

Dans la région marécageuse avoisinante, l'anophèle dominant est *Anophèles (Nyssorhynchus) darlingi* Root qui est considéré comme un dangereux transmetteur du paludisme, et l'un de ceux que l'on rencontre le plus fréquemment dans l'Amérique du Sud.

Toute cette partie de l'Équateur est infectée de paludisme ; elle

s'étend aux régions avoisinant l'Amazonie du Pérou et de la Colombie. Les hématozoaires rencontrés dans cette région sont, par ordre de fréquence, *Pl. falciparum*, *Pl. vivax* et *Pl. malariae*.

Le paludisme constitue dans cette région la maladie principale et aussi la plus dangereuse, par suite de la fréquence des formes hémoglobinuriques qui y sont d'une gravité particulière, et causent un grand nombre de décès parmi les populations originaires de localités où le paludisme n'existe pas, telles que la région andine.

Comme il a été dit plus haut, 80 o/o de la population sont atteints de paludisme. L'infection est surtout répandue dans les zones du littoral et dans celles qui se trouvent au voisinage de l'Amazonie. Elle constitue la seule affection rencontrée dans la zone interandine; son étude représente un des plus importants problèmes qui soient à résoudre dans la République Equatorienne. De grands progrès ont été jusqu'ici réalisés, en particulier l'éradication des insectes vecteurs de la région interandine où la vallée des Chillos a été complètement débarrassée des Anophèles. C'est après l'éradication d'*Anopheles gambiae* au Brésil, le seul exemple où une espèce d'anophèle ait été totalement supprimée d'une région où elle sévissait depuis longtemps.

La lutte contre le paludisme de l'Equateur, comme dans tous les Continents, constitue un problème qui est fonction de temps, de patience, et d'argent, principaux éléments de l'éradication des espèces vectrices, et de leur contrôle.

A PROPOS DE LA RÉGRESSION « SPONTANÉE » DU PALUDISME

Par J. SAUTET (*)

En 1933, au premier Congrès international d'hygiène méditerranéenne, nous avons, à la suite d'observations faites en Corse, émis l'hypothèse que la régression dite « spontanée » du paludisme pouvait être due à une moins grande aptitude du parasite à former des gamètes. Dans ces conditions les anophèles vecteurs ayant moins de chance de s'infecter, l'endémie aurait une tendance naturelle à diminuer, sinon à disparaître. Que cette moins grande fréquence soit due à des traitements plus soigneux ou à une résistance plus grande de l'organisme, dans des régions où, généralement, la

(*) Séance du 8 janvier 1947.

population est plus riche et se nourrit mieux que dans les pays à paludisme intense, il nous est bien difficile de connaître la raison première déterminante.

Notre hypothèse a été, en particulier, discutée par E. BRUMPT, dans une revue des *Annales de Parasitologie*, dans laquelle il ne la repousse pas, mais constate qu'il serait nécessaire qu'elle s'appuie sur des faits plus nombreux que ceux que nous avons primitivement rapportés.

Nous voulons aujourd'hui donner d'autres chiffres personnels et signaler ceux d'autres auteurs.

En 1943, nous avons étudié une épidémie de paludisme en Camargue, qui frappa les autochtones, les jeunes des chantiers et des Indochinois, ainsi que de nombreuses unités allemandes cantonnées dans cette région.

La petite Camargue est certes une zone à paludisme d'endémicité très faible et l'observation que nous avons faite a eu lieu en pleine poussée épidémique. Or, avons-nous constaté la présence de nombreux gamètes chez les quelques individus, tous porteurs de *Plasmodium vivax* que nous avons pu observer ? non, et nous avons même été frappés par l'absence totale de gamétocytes chez les 18 individus examinés. Signalons que l'épidémie, certainement peu alimentée par des infections anophéliennes difficiles, ne tarda pas à disparaître, laissant place au paludisme larvé et bénin de cette fraction du delta rhodanien.

Ces chiffres, bien que faibles (et comment en serait-il autrement en pays de régression), contrastent étrangement avec ceux que nous avons publiés pour la zone à paludisme intense de Corse, ou pour le Liban, si nous voulons rester dans le bassin méditerranéen : c'est ainsi qu'à Tyr (Liban), chez les réfugiés arméniens, nous avons constaté un indice gamétocytaire de 20 o/o, dans une zone à paludisme intense, et à Casabianda (Corse) un indice gamétocytaire de 26,3 o/o.

Donc là encore, nous pouvons dire que dans le cas de la Camargue, région de régression palustre, les gamétocytes sont très rares dans le sang des sujets porteurs d'hématozoaires.

Mais cette constatation a été faite depuis par d'autres auteurs, car SERGIEV P. G. et TIBURSKAYA N. A. ont publié en 1944 des chiffres qui, pour nous, confirment notre hypothèse. Dans une région Sud de l'U. R. S. S., gravement atteinte par le paludisme, les auteurs ont isolé une souche de *Plasmodium vivax* : cette souche étudiée chez 17 paralytiques a montré que les gamétocytes atteignaient le chiffre moyen de 14,5 pour 500 leucocytes, alors qu'avec une souche isolée près de Moscou, donc dans la région Nord de l'U. R. S. S., le

nombre moyen de gamétocytes chez 15 malades était de 8,9 pour 500 leucocytes, c'est-à-dire une fois et demi plus petit que pour la souche de la région Sud. La souche nordique aurait donc une moins grande aptitude à former des gamètes que la souche méridionale. Ce fait incita les auteurs à tenter l'infection d'*Anophèles* dans les 2 cas. Sur 959 moustiques ils eurent 62 infections avec la souche méridionale, soit 46,7 o/o et seulement 47, soit 19,1 o/o avec la souche nordique, ce qui correspond au nombre des gamètes.

On peut, par conséquent conclure logiquement, en pratique, que moins une souche forme facilement des gamétocytes, moins les anophèles s'infectent et plus la régression paludéenne a des chances de se produire.

CONCLUSION

Les quelques faits nouveaux que nous avons relatés, ainsi que ceux extraits des travaux des auteurs russes, nous incitent à penser que l'hypothèse que nous avons formulée en 1933, c'est-à-dire que « la régression du paludisme serait due en grande partie à une moins grande aptitude du parasite à former des gamètes » est exacte.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUMPT (E.). — Anophélisme sans paludisme et régression spontanée du paludisme. *Ann. Parasit. H. et C.*, XX, 1944-1945, p. 67.
- SAUTET (J.). — Peut-on considérer comme un facteur important de régression du paludisme une moins grande aptitude du parasite à former des gamètes ? *Premier Congrès International d'Hygiène Méditerranéenne* (Baillière éd.), 1944.
- SAUTET (J.). — Du danger de la transplantation massive de collectivités paludéennes en pays palustre. *Marseille Méd.*, LXXXIX, 1942, p. 47.
- SAUTET (J.). — A propos d'une épidémie de paludisme en Camargue. *Marseille Méd.*, LXXXI, 1944, p. 53.
- SAUTET (J.). — État actuel du paludisme et de l'anophélisme dans la région méditerranéenne. *Recueil des Travaux de l'Institut national d'Hygiène*, II, 1945, p. 176.
- SERGIEV (P. G.) et TIBURSKAYA (N. A.). — The peculiarities of strains in *P. vivax*. *Med. Parasitic. Dis.*, Moscow, 1944, XIII, p. 36 (in *Trop. Dis. Bul.*, XLII, 1945, p. 622).

Laboratoire de Parasitologie (Marseille).

LA MISE EN ÉVIDENCE D'UN SYSTÈME VASCULAIRE
SUPERFICIEL CHEZ LE TRÉMATODE *WATSONIUS WATSONI*
(CONYNGHAM 1904), STILES ET GOLDBERGER 1910

Par F. PICK (*)

Comme nous avons démontré dans une communication antérieure (1) il existe dans le corps de *Watsonius watsoni* un système vasculaire profond. Ce système bilatéral symétrique se compose d'un canal disposé en triangle, situé entre les deux cæcums; d'un réseau serré autour de chaque cæcum; des canaux principaux antérieurs et postérieurs donnant de plus faibles ramifications se résolvent alors entre les cellules en tubes capillaires avec de très fines terminaisons.

Pour la mise en évidence et la fixation de ces détails vasculaires, nous avons utilisé des douves mortes montrant encore leur pigmentation.

La conservation des douves *Watsonius watsoni* dans des conditions artificielles, effectuée par R. DESCHIENS et F. PICK (2) nous a permis d'expérimenter avec des douves vivantes.

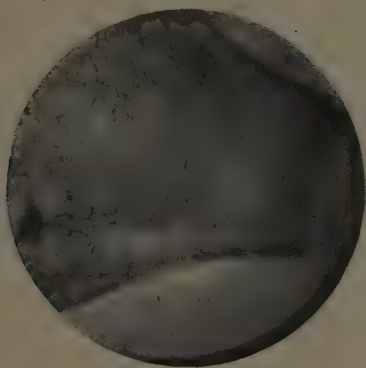
En partant de l'observation microscopique du comportement des douves, nous avons fait intervenir le Pyocyanine dans le but d'établir une coloration vitale des vaisseaux en particulier.

Des douves *Watsonius watsoni* vivantes, provenant des intestins de Cynocéphales (*Papio sphinx*) mis à notre disposition par Mme KOLOCHINE-ERBER, ont été placées dans le milieu de conservation à 33°. Après 48 heures, nous avons ajouté quelques gouttes d'une solution aqueuse du pigment bleu de *Pseudomonas aeruginosa* afin d'obtenir une teinte légèrement bleue de la phase liquide du milieu de conservation. 48 heures après, nous avons enlevé les douves.

L'observation microscopique ne montrait que quelques détails du système vasculaire profond mais on pouvait constater dans la cuticule des douves un réseau des capillaires (**) bien distinct par sa coloration bleue foncée.

(*) Séance du 12 février 1947.

(**) Le terme de capillaires que nous employons signifie que les tubes du système superficiel ont un diamètre de l'ordre de celui des capillaires. Nous n'avons pu mettre en évidence un endothélium et il se peut que le système vasculaire considéré ait un caractère lacunaire.



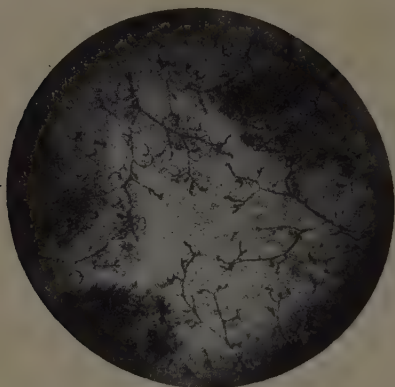
G. = 15 d.

Fig. 1. — Spécimen de *Watsonius watsoni*
montrant des capillaires du système vasculaire superficiel
et la zone de l'orifice buccal dépourvue de capillaires.



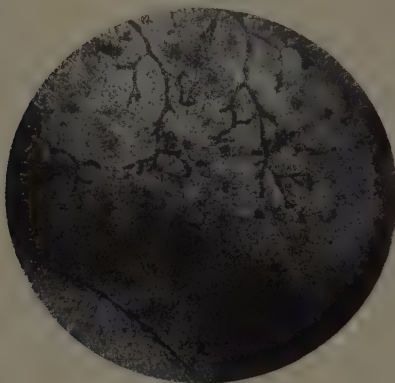
G. = 15 d.

Fig. 2. — Spécimen de *Watsonius watsoni*
montrant des arborisations capillaires
et la zone autour de la papille génitale dépourvue de capillaires.



G. = 15 d.

Fig. 3. — Spécimen de *Watsonius watsoni*.
Partie de la surface ventrale montrant la zone médiane dépourvue des capillaires
et de chaque côté des arborisations capillaires.



G. = 15 d.

Fig. 4. — Spécimen de *Watsonius watsoni*.
Partie de la surface ventrale montrant des arborisations capillaires
se limitant à l'acetabulum.

A la surface ventrale, on peut distinguer des terminaisons capillaires un peu gonflées.

L'ensemble des capillaires forme un système bilatéral-symétrique montrant un arrangement typique en épargnant régulièrement certaines zones.

La surface de l'orifice buccal évaginé ne montre pas de capillaires ventraux ni dorsaux ; la région autour de la papille génitale dans un diamètre d'environ 500 μ est de même dépourvue de capillaires ainsi que l'acetabulum et à la surface dorsale : la région terminale du corps de la douve correspondent à la projection de l'acetabulum. La symétrie bilatérale est soulignée par deux capillaires latéraux dépassant la limite antérieure du système en se dirigeant vers l'orifice buccal et par une zone étroite et médiane sur la surface ventrale limitant les capillaires arrivant des deux côtés latéraux.

Étant donné que nous ne pouvions pas constater de flammes vibratiles ni de cellules ciliées, nous ne pouvons que signaler le fait de l'existence d'un système vasculaire superficiel sans donner une explication fonctionnelle.

Dans une communication personnelle, R. T. LEIPER rappelle la mise en évidence d'un système vasculaire superficiel chez l'Acanthocéphale *Neæchinorhynchus rutili* par A. MAYER (3), en 1932.

En résumé :

Nous avons mis en évidence un système vasculaire superficiel chez *Watsonius watsoni* par une coloration vitale avec le Pyocyanine.

Le système vasculaire superficiel chez *Watsonius watsoni* montre une symétrie bilatérale avec des zones dépourvues de capillaires.

Les zones dépourvues de capillaires sont : une fraction de la partie antérieure, la région située autour de la papille génitale, l'acetabulum et une fraction de la partie terminale et dorsale correspondant à l'acetabulum.

*Institut Pasteur,
Groupe des Services de Parasitologie.*

BIBLIOGRAPHIE

1. PICK (F.). — *Société de Pathologie Exotique* (séance du 12 juin 1946).
2. DESCHIENS (R.) et PICK (F.). — *Société de Pathologie Exotique* (séance du 11 décembre 1946).
3. MAYER (A.). — *Z. Zellf. Micr. Anat.*, 1932, **14**, 1/2, 255-265 ; *Biol. Abstr.*, 1934, **8**, n° 7175, 797.

MÉMOIRES

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE
DES INFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES EN COCHINCHINE

Par V. REYNES (*)

Parmi les infections microbiennes ordinairement observées, les Staphylococcémies prennent une place à part qui tient en partie à la difficulté qu'on éprouve souvent à interpréter la réponse du laboratoire. On range volontiers le staphylocoque dans cette catégorie de germes dits « banaux », à cause sans doute de son ubiquité comme s'il y avait par opposition une catégorie « noble » et sans penser que presque tous les microbes susceptibles d'envahir l'organisme humain proviennent au même titre que lui des cavités naturelles ou du milieu extérieur. Il résulte de cette idée *a priori* que l'on considère aisément le staphylocoque comme un intrus pour peu que son action ne paraisse pas absolument nette et hors de discussion. Il est admis d'une part que ce germe vient s'immiscer avec une très grande facilité dans les milieux de culture à la faveur de la moindre défaillance technique et, d'autre part, que le diagnostic bactériologique de « Staphylococcémie » n'est authentifié que par un pronostic qui se confirme fatal dans la grande majorité des cas. D'où l'empressement que l'on met souvent à imputer à une thérapeutique une guérison qui paraissait normalement inconcevable. Il résulte de tout cela une certaine confusion qui transparaît dans les travaux les plus récents et les mieux documentés.

« Le staphylocoque, écrit ROCHAUX (2), est susceptible de pénétrer dans le sang et d'y provoquer des septicémies, mais leur fréquence est assez difficile à déterminer. Pour SITTMAH, on rencontrerait 11 staphylococcémies pour 16 streptococcémies. Si l'on s'en tient à ces chiffres, elles constitueraient donc environ un tiers des septicémies les plus souvent observées, venant immédiatement après les septicémies à streptocoques...

« Le pronostic des staphylococcémies est sévère. Ce sont peut-être, s'il s'agit des formes aiguës, les plus graves des septicémies, la mortalité atteignant 95 o/o.

« Les bactériémies à staphylocoques (bactériémies éphémères) n'ont été signalées que très rarement. WARNEKROS en a rapporté un cas après un avortement et JAKOB à la suite d'un cathétérisme urétral ».

Sur une dizaine de mille hémocultures faites avec P. DELBOVE, avec un quart environ de résultats positifs, les souillures de toute

(*) Séance du 12 février 1947.

nature se sont révélées extrêmement rares. De plus l'hémoculture simultanée en ballon de bouillon et en milieu solide anaérobie de L. BOEZ, en permettant d'isoler le ou les mêmes germes dans les deux milieux et d'observer la répartition uniforme des colonies dans le deuxième a contribué encore à lever les doutes. Enfin, dans bien des cas, la répétition des examens dans les mêmes conditions chez le même malade a permis d'assurer, sans discussion possible, le diagnostic de Staphylococcémie.

Au cours de l'enquête menée avec P. DELBOVE dans les milieux hospitaliers des plus divers aussi bien que dans la clientèle médicale de ville, la fréquence des bactériémies éphémères est apparue beaucoup plus fréquente, du moins en Cochinchine, qu'on ne l'admet généralement, quel que soit d'ailleurs le germe en cause. Cette notion très importante en pathologie infectieuse découle en effet de la pratique systématique de l'hémoculture dans les états fébriles les plus variés. Alors que cette recherche n'est généralement demandée au laboratoire que dans les cas où existe la notion clinique d'une septicémie, nous nous sommes appliqués à la pratiquer chez le plus grand nombre de fébricitants, quel que soit le diagnostic clinique porté.

Le staphylocoque ne se comporte pas autrement que les autres germes. S'il provoque souvent des états septicémiques d'une haute gravité, il peut également se trouver en transit dans le sang des malades sans pour cela que le pronostic soit assombri. Cette notion de bactériémie éphémère et sans gravité spéciale, n'est pas couramment admise pour le staphylocoque. Nous avons mentionné plus haut l'opinion de ROCHAIX. Ces bactériémies éphémères paraissent également rares à E. VAUCHER et P. WORINGER. L'opinion contraire apparue à quelques observateurs, a été nettement formulée par HUARD et MEYER MAY (3) dans l'important travail que ces auteurs ont consacré à l'infection staphylococcique aux Colonies. La présente note a pour objet d'apporter l'appoint des données de laboratoire à cette question des Staphylococcies et plus particulièrement des Staphylococcémies.

Sans faire état de toutes les observations recueillies avec P. DELBOVE et dont on trouvera par ailleurs les résultats d'ensemble (5), seuls les faits observés à l'Institut Pasteur de Saïgon de 1939 à 1942 inclus seront mentionnés dans le présent travail.

Les deux principaux problèmes à résoudre dans cette étude bactériologique sont la fréquence relative des Staphylococcémies dans l'ensemble des manifestations septicémiques chez l'homme et l'importance des bactériémies sans gravité par rapport aux septicémies staphylococciques sévères.

Tests de virulence. — Mais une question préalable a pu être posée : étant donné la présence habituelle du staphylocoque chez

l'homme, existe-t-il un test permettant de différencier les souches pathogènes des souches saprophytes? En fait cette question suppose l'existence de races différenciées alors que l'observation journalière nous laisse penser que tout germe saprophyte habituel est susceptible d'envahir un organisme soit par exaltation de sa virulence, soit par suite de l'affaiblissement des moyens de défense du terrain réceptif.

Quoi qu'il en soit parmi les nombreux tests proposés, aucun, sauf la plasma-coagulation, ne nous paraît à l'heure actuelle satisfaisant. D'abord le pouvoir chromogène est indépendant de la virulence : de nombreux auteurs ont insisté sur la fragilité des anciennes classifications de staphylocoques fondées sur les caractères pigmentaires. D'autre part, le pouvoir hémolytique, la coloration violette ou orange des cultures sur gélose additionnée de violet de gentiane à 1/300.000, le pouvoir bactériostatique du bleu de bromo-thymol à 0,0017 o/o (CHAPMAN, LIEB, BERENS et CARCIO), l'action sur la mannite ne nous ont pas paru des tests capables de différencier les souches pathogènes des autres. L'une de nos observations concerne un jeune homme qui présentait une infection générale staphylococcique à la suite d'une plaie infectée du pied. A trois reprises l'hémoculture simultanée en ballon de bouillon et en milieu de Boez permit d'isoler deux souches différentes de staphylocoques associées dans le sang ; soit :

Le 29 septembre 1939 : 80 colonies hémolytiques et 30 non hémolytiques ;

Le 31 mars 1939 : 7 colonies hémolytiques et 9 non hémolytiques ;

Le 3 avril 1939 : 1 colonie hémolytique et 3 non hémolytiques.

Deux hémocultures ultérieures furent négatives et le malade guérit. Or, ces deux sortes de colonies étaient composées de Staphylocoques. Les deux souches présentaient les caractères morphologiques et la plupart des caractères culturels communs : elles coagulaient le plasma humain, ne poussaient pas en présence de cristal violet, ne modifiaient pas le milieu au bromothymol, acidifiaient la mannite ; elles tuaient le lapin en moins de 24 heures par voie veineuse ; mais la première était hémolytique, donnait des colonies jaune d'or et liquéfiait la gélatine ; la deuxième n'était pas hémolytique, donnait des colonies couleur d'ivoire et ne liquéfiait pas la gélatine.

Fréquence des Staphylococcémies. — La fréquence absolue des Staphylococcémies ne saurait être déterminée de façon précise. D'après ROCHAIX, SITTMANN, on l'a vu évaluer globalement la proportion à 11 Staphylococcémies pour 16 Streptococcémies. Avec P. DELBOVE, nous avons identifié le Staphylocoque dans 6 o/o environ

de nos hémocultures positives et constaté 148 Staphylocoques pour 476 Streptocoques, soit environ dans la proportion de 1 pour 3. Il est bien évident que ces chiffres globaux ne peuvent donner qu'une très vague idée de la réalité.

Les statistiques, en effet, sont essentiellement variables non seulement avec les catégories d'individus envisagées mais aussi avec le terrain d'observation, la pathologie infectieuse étant sujette de grandes variations d'un pays à un autre. Aux colonies, généralement situées dans les régions inter-tropicales, où cette pathologie acquiert une importance prépondérante, les Staphylococcies se montrent elles-mêmes d'une grande fréquence aussi bien chez les colons européens que chez les autochtones, sans qu'il soit toujours possible d'en apercevoir les raisons. On sait, pour ne parler que des faits les plus évidents, avec quelle fréquence et quelle tenacité se produisent les manifestations telles que furunculoses et myosites.

Mais même lorsque les observations proviennent d'un même lieu, il est nécessaire, pour obtenir des chiffres comparables, d'établir des catégories de malades suivant leur origine. Il est évident, par exemple, que les infections puerpérales doivent être placées sous une rubrique spéciale. Le nombre relatif des Staphylococcémies, dans les statistiques globales, dépend encore du nombre de Fièvres typhoïdes, en relation elles-mêmes avec l'état épidémiologique. Les Pneumococcies enfin, si fréquentes dans les populations autochtones des pays tropicaux, doivent aussi être mises à part, car le nombre des Pneumocoques isolés par hémoculture dépend essentiellement des enquêtes plus ou moins étendues entreprises sur cette question.

En dehors donc des Infections puerpérales, des Fièvres typhoïdes et des Pneumococcémies, on a observé, à Saigon, durant la période de 1939 à 1942, 172 états septicémiques. Les résultats peuvent en être résumés dans le tableau suivant où ne sont mentionnés à titre de comparaison que les germes les plus fréquemment rencontrés :

	Hémocultures positives	Staphylocoques	Streptocoques	B. du côlon	B. de Whitmore
Européens	53	15	3	6	9
Annamites	119	34	19	29	6
Total.	172	49	22	35	15

Il en résulte que les principaux germes isolés par hémoculture dans les états septicémiques, ce terme étant pris ici au sens bactériologique, sont :

le Staphylocoque dans 28,3 o/o des cas chez les Européens et dans 28,5 o/o des cas chez les Annamites ;

le Streptocoque dans 5,6 o/o des cas chez les Européens et dans 15,9 o/o des cas chez les Annamites ;

le B. du côlon dans 11,3 o/o des cas chez les Européens et dans 24,3 o/o chez les Annamites ;

le B. de Whitmore dans 16,9 o/o des cas chez les Européens et dans 5 o/o des cas chez les Annamites.

Le Staphylocoque est donc l'agent infectieux le plus fréquent, en dehors, encore une fois, des B. typhiques et des Pneumocoques. On remarque aussi, dans le tableau précédent, que la proportion des Staphylococcémies est la même chez les malades européens et chez les autochtones.

Au cours des *Infections puerpérales* à la Maternité annamite, le Staphylocoque a été isolé par hémoculture dans 6,5 o/o des cas, contre 65 o/o de Streptocoques. Chez une des infectées il s'agissait d'un Staphylocoque anaérobie strict qui fut retrouvé au cours de trois hémocultures faites à sept jours d'intervalle.

A ces divers chiffres enfin, il faut ajouter les associations microbiennes dans lesquelles le Staphylocoque était accompagné de un ou plusieurs autres germes. Nous avons spécialement étudié, avec P. DELBOVE (5), ces infections mixtes dont il nous a été possible de réunir au total 60 observations sur 2.362 hémocultures positives : 15 fois le Staphylocoque figurait parmi les germes identifiés. Durant la période 1939-1942 le Staphylocoque a été trouvé associé avec les germes suivants :

Staphylocoque :

Entérocoque : 1 cas chez un Européen ;

B. *Proteus* : 1 cas chez un Européen ;

B. d'EBERTH : 1 cas chez un autochtone ;

Streptocoque : 1 cas chez un autochtone ;

Streptocoque : 3 cas d'infection puerpérale ;

Neisseria anaérobie : 1 cas d'infection puerpérale ;

B. *perfringens* : 1 cas d'infection puerpérale ;

B. *sporogenes* : 1 cas d'infection puerpérale.

La coexistence dans la circulation générale de plusieurs espèces microbiennes ne constitue pas en elle-même un élément d'aggravation du pronostic, mais ces infections polymicrobiennes traduisent sans doute une défaillance du « terrain » qui se laisse envahir par les uns ou les autres des nombreux saprophytes habituels.

Bactériémies et septicémies. — Le terme de « septicémie » correspond en fait à des états infectieux très différents selon qu'il est pris au sens bactériologique, désignant dans ce cas la présence de germes septiques dans le sang, ou au sens clinique, réservé alors aux états infectieux graves.

De plus en plus, aujourd'hui, on est amené à considérer qu'un germe, quel qu'il soit, après s'être introduit dans la circulation générale, ne provoque pas forcément des troubles graves. Mais même dans les septicémies, il est rare d'observer chez l'homme le type de l'infection massive telle qu'on la produit expérimentalement chez l'animal. D'ordinaire les agents infectieux microbiens ne se multiplient pas dans le sang, mais y sont déversés à partir d'un foyer localisé avec une abondance et une fréquence variables selon les cas.

On tend à réserver le terme de « septicémie » aux états septiques s'accompagnant d'un retentissement profond sur l'état général et à désigner sous celui de « bactériémie » le passage éphémère et sans conséquence fâcheuse de quelques éléments microbiens dans la circulation sanguine. Or, contrairement à ce qu'on pensait, les *bactériémies* paraissent plus fréquentes que les *septicémies*. Tous les intermédiaires sont d'ailleurs possibles, depuis les accès fébriles de courte durée consécutifs au passage éphémère de germes dans le sang, jusqu'aux grandes septicémies rapidement mortelles.

Dans ces conditions, la mesure de la densité de l'infection sanguine ne pourrait-elle pas étayer les impressions cliniques et la numération des germes au cours de l'hémoculture fournir une base de pronostic ? C'est ce bien qu'avait tenté L. BOEZ en proposant son procédé l'hémoculture en milieu solide (1).

Mais les limites de densité de l'infection varient beaucoup avec les germes, comme nous l'avons vu avec P. DELBOVE. Avec le groupe des B. du côlon et des B. typhiques, on observe en milieu de BOEZ de 10 à 20 colonies pour 10 cm³ de sang dans 64 o/o des cas et plus de 500 colonies dans 0,3 o/o des cas seulement. Avec le groupe des Streptocoques-Staphylocoques-Pneumocoques, il apparaît de 10 à 20 colonies dans 47 o/o des cas et plus de 500 dans 25 o/o. L'infection sanguine peut alors atteindre des taux voisins de l'infection expérimentale.

En ce qui concerne plus particulièrement le Staphylocoque, la densité de l'infection correspond aux chiffres suivants (1939-1942) valables pour 10 cm³ de sangensemencé dans le milieu de BOEZ.

	de 1 à 20 col.	de 20 à 50 col.	de 50 à 100 col.	de 100 à 500 col.	Plus de 500 col.
Malades Européens	4 cas	2 cas	3 cas	0 cas	3 cas
» autochtones	7	3	1	4	10
Infections puerpérales	5	1	0	2	4
Total	16	6	4	6	17
o/o	32,6 o/o	12,2 o/o	8,1 o/o	12,2 o/o	34,6 o/o

Origine	Diagnostic	Densité de l'infection sanguine pour 100 cm ³ de sang	Evolution
Européens	Plaie (lobule de l'oreille).	Colonies innombrables	Mort
—	Plaie infectée du coude.	—	—
—	Colique néphrétique et furonculose.	17 colonies	Guérison
—	Dysenterie à <i>B. de Shiga</i> (*).	87 —	Mort
—	Diarrhée chronique avec congestion hépatique (abcès du foie ?).	1 —	Guérison
Autochtones	Plaie cutanée suivie d'arthrite coxo-fémorale.	110 —	—
—	Ostéomyélite.	30 —	—
—	Infection urinaire.	30 —	—
—	Gangrène pulmonaire.	7 —	Mort

(*) Dans ce cas le *B. de Shiga* a été également constaté dans le sang au cours d'une hémoculture antérieure (4).

Le passage du Staphylocoque dans le sang peut encore se produire à la faveur d'une défaillance de l'état général sous l'influence d'une affection aiguë telle que le paludisme (chez un autochtone en plein accès pernicieux, l'hémoculture fut positive à la fois en ballon de bouillon et en milieu de Boez 1 colonie, guérison) ou encore sous l'influence d'un état de déchéance organique (chez un européen, opiomane, paludéen chronique, atteint encore de blennorragie récidivante l'hémoculture, positive en ballon de bouillon, montra, dans le milieu de Boez, 57 colonies de Staphylocoques : il se fit une localisation métastatique au niveau de la fesse et le malade guérit).

Dans ces cas, comme d'ailleurs d'une façon générale dans la moitié des observations, il n'est pas possible de déterminer avec certitude la porte d'entrée du germe.

Le Staphylocoque peut encore être l'agent de l'infection puerpérale. On a ainsi observé : 1 cas chez une européenne avec bactériémie éphémère et guérison. 13 cas chez des autochtones (5,7 o/o des hémocultures positives) avec une mortalité voisine de 90 o/o.

Enfin, nous relevons, parmi les associations microbiennes à point de départ connu :

— Un Staphylocoque associé au Streptocoque et au *B. pyocyane* chez un européen à la suite d'un abcès à pus bleu provoqué par une injection intramusculaire : mort.

— Un Staphylocoque associé à *B. perfringens* chez un annamite atteint d'orchi-épididymite aiguë : bactériémie éphémère, guérison.

Ainsi la densité microbienne dans le sang reste à des taux bas ou atteint des chiffres élevés dans un nombre de cas sensiblement égal. Quel est maintenant le pronostic des infections générales staphylococciques d'après ces chiffres ? Au total, 32 malades dont l'hémoculture avait été faite à la fois en ballon de bouillon et en milieu solide de Boez ont pu être suivis. Le tableau suivant indique la mortalité observée suivant la catégorie de malades et le nombre de colonies apparues en milieu de Boez pour 10 cm³ de sang ensemencé :

Nombre de décès.

Nombre de colonies	1 à 20	21 à 50	51 à 100	101 à 500	+ 500
Européens	1 sur 4	0 sur 2	1 sur 2	—	3 sur 3
Autochtones	1 sur 3	0 sur 2	—	1 sur 2	5 sur 5
Infections puerpérales	2 sur 2	0 sur 1	—	2 sur 2	4 sur 4
Total	4 sur 9	0 sur 5	1 sur 2	3 sur 4	12 sur 12

La mortalité globale a donc été de 68 o/o (*). Mais on voit que, s'il n'est pas possible de tirer de la numération des colonies, un pronostic formel, la mortalité s'élève cependant avec le taux de l'infection sanguine. On constate en effet :

Avec moins de 50 colonies : 10 guérisons, 4 décès : mortalité 28 o/o ;
avec 51 à 500 colonies : 2 guérisons, 4 décès : mortalité : 66 o/o ; avec
plus de 500 colonies : 0 guérison, 12 décès : mortalité : 100 o/o.

La mortalité varie aussi suivant le milieu considéré, les infections puerpérales à Staphylocoques se montrant particulièrement sévères, soit :

Infections staphylococciques chez les Européens : 45 o/o de mortalité ;
chez les autochtones : 58 o/o de mortalité ; au cours des infections puerpérales : 88 o/o.

Point de départ de l'infection. — La contamination du sang peut survenir dans des conditions très différentes. Nous avons relevé, de 1939 à 1942 :

(*) Cette statistique a été faite avant l'apparition de la Pénicilline dans la thérapeutique.

Au cours des infections puerpérales ces associations sont relativement plus fréquentes. Nous avons ainsi noté (1939-1942) :

Staphylocoque et streptocoque : 3 cas, suivis de mort.

— et *Neisseria anaérobie* : 1 cas, guérison.

— et *B. sporogenes* : 1 cas, mort.

— et *B. perfringens* : 1 cas, mort.

— Streptocoque et entérocoque : 1 cas, mort.

— Streptocoque, *B. piocyanique* et *Neisseria anaérobie* : 1 cas, mort.

Le Staphylocoque dans les produits pathologiques. — La fréquence du Staphylocoque en milieu colonial se traduit non seulement dans les résultats des hémocultures mais encore dans les examens de produits pathologiques divers. Du point de vue clinique, HUARD et MEYER-MAY (3) distinguent, parmi les Staphylococcies :

Des formes périphériques :

Lésions cutanées et leurs complications.

Formes osseuses.

Formes articulaires.

Formes musculaires (myosites).

Des formes viscérales :

Abcès du foie.

Abcès de la rate.

Formes péritonéales et pleurales.

Formes urinaires.

Du point de vue bactériologique, l'examen des produits divers adressés au laboratoire peut montrer la fréquence relative du Staphylocoque, les lésions spécifiquement staphylococciques telles que furoncles et myosites étant mises à part ainsi que les produits pathologiques amicrobiens (L. C.-R. Pleurésies tuberculeuses).

Produits pathologiques	Nombre d'examen	Staphylocoque à l'état pur	Associations avec d'autres germes	Total o/o
Abscès du foie.	16	4	0	25
Arthrites	32	5	1	18,7
Pus pleuraux (autres que pleurésies tuberculeuses)	184	21	4	13,5
Biles (tubage) infectées	211	15	9	11,3
Urines infectées.	1.165	133	21	13,2
Liquide céphalo-rachidien	172	13	1	8
Oto-mastoidites	148	6	5	7,4
Orchi-épididymites	14	1	0	7,1
Phlegmons périnéphrétiques	2	2	0	
Abscès de la rate.	1	1	0	

On a remarqué aussi la fréquence du Staphylocoque dans le pus de parotidites, soit d'apparences primitives, soit secondaires à une autre infection en particulier aux fièvres typhoïdes.

Il est possible que dans certains cas le Staphylocoque obtenu par culture à partir de produits pathologiques ne soit pas directement en cause, les prélèvements aseptiques étant parfois impossibles. Il faut noter cependant que nous n'avons tenu compte que des produits dans lesquels l'examen direct préalable avait montré la présence des grappes caractéristiques et que nous avons également éliminé de nos résultats les Staphylocoques blancs encore qu'ils puissent fort bien, nous l'avons vu, posséder un pouvoir pathogène.

On ne peut mettre ici en comparaison la fréquence du Staphylocoque avec les autres germes. Quelques exemples suffiront.

Dans les liquides céphalo-rachidiens les chiffres relatifs obtenus varient naturellement avec les épidémies de méningite cérébro-spinale. Pour 13 méningites à Staphylocoques on en a observé 16 à Streptocoques et 38 à Pneumocoques.

Dans les liquides pleuraux autres que les liquides aseptiques des tuberculeux le Staphylocoque a été isolé 21 fois (chez 4 européens et 17 annamites) contre 102 Pneumocoques et 5 Streptocoques.

Dans les pus d'oto-mastoïdites c'est de loin le Streptocoque qui domine.

Dans les urines, enfin, prélevées en principe par sondage, le Staphylocoque a été vu dans le culot de centrifugation au milieu de polynucléaires et isolé par culture dans 5 o/o environ des échantillons adressés au laboratoire (contre 27 o/o de B. du côlon). Les chiffres précédents ne sont qu'approximatifs mais ils paraissent suffisants pour montrer la fréquence relative du Staphylocoque dans les divers produits pathologiques adressés au laboratoire.

Pour être complet il faut enfin ajouter à ces chiffres les associations microbiennes dont il serait d'ailleurs trop long de donner la liste. Ces associations se sont révélées dans :

- 4 o/o des urines.
- 11 o/o des pus pleuraux.
- 20 o/o des pus d'oto-mastoïdites.
- 40 o/o des biles.

Le Staphylocoque en fait partie dans un tiers à un cinquième des cas selon les produits.

CONCLUSIONS

Le Staphylocoque est le germe le plus fréquemment isolé, en Cochinchine, dans les états infectieux autres que les Fièvres typhoïdes, les Pneumococcies (autochtones) et les infections puer-

pérales. Cela paraît d'ailleurs une règle générale dans les pays tropicaux.

Au même titre que les autres germes, le Staphylocoque peut être l'agent de septicémies d'une extrême gravité, mais aussi, et plus souvent qu'on ne l'admet généralement, de bactériémies éphémères et sans conséquences sérieuses. La numération des germes dans le sang circulant fournit, jusqu'à un certain point, un élément de pronostic.

Sur 49 septicémies (au sens bactériologique du terme), on a constaté chez 45 o/o des malades, par centimètre cube de sang, moins de 5 germes susceptibles de donner des colonies dans le milieu de BOEZ ; la mortalité, dans ces cas, a été de 28,5 o/o.

Chez 34,6 o/o des malades, on a vu apparaître plus de 50 colonies par centimètre cube de sang ensemencé : la mortalité s'est montrée alors égale à 100 o/o.

Enfin, dans les stades intermédiaires, la mortalité a été de 66 o/o, sans qu'on puisse toutefois constater un parallélisme absolu entre la gravité de la maladie et le taux de l'infection sanguine.

La mortalité varie aussi d'ailleurs, dans une certaine mesure, avec les catégories de malades, les infections puerpérales étant particulièrement sévères.

Le point de départ de l'infection sanguine est très variable ; dans la moitié des cas il ne peut être déterminé.

Dans les produits pathologiques adressés au laboratoire, le Staphylocoque a été constaté, seul ou en association avec d'autres germes, dans 25 o/o des pus d'abcès du foie, dans 18,7 o/o des pus d'arthrites, dans 13,5 o/o des pus pleuraux, dans 11,3 o/o des biles et dans 8 o/o des liquides céphalo-rachidiens (en dehors de la méningite à méningocoque).

Institut Pasteur de Saïgon.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOEZ (L.). — Dispositif pour l'hémoculture anaérobie en milieu solide. *C. R. Soc. de Biol.*, XIX, 1924, 1276.
2. ROCHAUX. — *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 8007 a.
3. HUARD (P.) et MEYER-MAY (J.). — L'infection staphylococcique aux colonies. *Ann. de Méd. et de Pharm. coloniale*, 1936, 793.
4. ALAIN (M.) et REYNE (V.). — Deux cas de bactériémies à B. de Shiga. *Rev. Méd. Franç. d'E.-O.*, février 1941.
5. DELBOVE (P.) et REYNES (V.). — Acquisitions récentes sur quelques maladies infectieuses. *Monographie des Instituts Pasteur d'Indochine*, 1942.
6. RAGIOT (Ch.), REYNES (V.) et LE-VAN-HUE. — Méningite à staphylocoques traitée par l'anatoxine guérison. *Rev. Méd. Franç. d'E.-O.*, 1942.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PESTE A SAIGON-CHOLON (1943)
L'ÉTUDE DE LA FAUNE PULICIDIENNE DES RATS
DANS SES RAPPORTS AVEC LA TRANSMISSION
DE LA PESTE

Par A. HÉRIVAUD et G. TOUMANOFF (*)

L'étude de la peste à Saïgon-Cholon a été déjà entreprise par certains auteurs:

Néanmoins, les épidémies qui sont survenues dans cette région n'ont pas été étudiées d'une manière approfondie.

La petite épidémie de peste qui s'est déclanchée en 1943 dans l'agglomération de Saïgon-Cholon nous a incité à entreprendre de nouvelles investigations qui vont être relatées dans ce travail. Ce sont surtout quelques traits particuliers de l'épidémiologie qui nous ont orienté vers l'analyse du comportement des puces.

Les conditions spéciales dans lesquelles ont été faites les captures de puces pratiquées à la fois sur les rats et sur le sol des habitations, ont donné des résultats dont, nous semble-t-il, il est permis de dégager des conclusions très utiles dans le domaine de l'épidémiologie et aussi dans celui de la prophylaxie de la peste. Cette prophylaxie, comme on le sait, est basée actuellement, en dehors de la vaccination, surtout sur le principe de la dératisation — principe auquel, on le verra, on ne doit pas donner une préférence exclusive.

Avant d'aborder l'exposé de notre étude nous croyons utile de retracer tout d'abord les traits épidémiologiques de la peste observée dans la région Saïgon-Cholon en faisant ressortir quelques particularités qui nous ont incité à entreprendre cette étude.

a) *Traits épidémiologiques de la peste dans la région Saïgon-Cholon. But et portée de nos recherches.* — L'agglomération de Saïgon-Cholon (500.000 habitants) est le plus gros foyer endémique de la peste en Cochinchine. Cette maladie y a fait son apparition en 1906. Depuis cette époque, chaque année, des cas furent signalés. En 1937, la peste n'apparaît pas et, pendant quatre ans, on n'en parlera plus. En 1941, un cas éclate et reste isolé; puis, au bout du dernier trimestre 1942, un petit foyer s'allume à Saïgon, en un seul endroit de la ville, dans deux habitations contiguës où la peste frappe d'un seul coup, du 14 au 16 octobre, quatre jeunes indochinois. Un mois plus tard, à plusieurs kilomètres de là, dans un milieu

(*) Séance du 8 janvier 1947.

cette fois chinois, elle tue un jeune homme à Cholon. Tous les cas furent des bubons.

Cette reviviscence précédait l'épidémie de 1943 laquelle, après avoir donné quatre décès tout au début de l'année, atteint son maximum entre le 3 avril et le 20 septembre, groupant plus de la moitié des cas dans les seuls mois d'avril-mai. Cette épidémie a coïncidé avec la mousson Sud-Ouest accompagnée des grosses précipitations atmosphériques passant du 0 en mars à 140 mm. en avril et 219 mm. en mai en même temps que s'élevait l'humidité relative qui passait de 75,2 à 79,8 puis 83,1, la courbe des températures restant à peu près sans modification.

Il y eut en tout 42 cas, presque tous buboniques (dont 25 cas à Saïgon et 17 cas à Cholon); 3 seulement prirent la forme septicémique. Les confirmations bactériologiques ont été apportées, chaque fois, par l'Institut Pasteur (Dr REYNES) (1).

Les bubons de Saïgon, à première vue, ont pu sembler apparaître au hasard; en réalité, 18 sur 25 d'entre eux se situent dans un périmètre de 600 à 700 m. de rayon, ayant pour centre le Grand Marché. Fait curieux, ce n'est pas dans l'entière surface de cette circonférence que la peste a frappé; tout un cadran Sud est resté à peu près indemne comme si les larges boulevards délimitant ce cadran n'avaient pu être facilement franchis. Ces espaces se sont avérés comme des frontières bien respectées par les rongeurs qui se comportèrent comme des « rats de quartier ».

Pour Cholon, il n'est pas possible de trouver une aire d'expansion de la peste; on peut dire simplement qu'un assez grand nombre de cas ont été observés, sur un certain parcours des quais, de part et d'autre du canal qu'ils bordent.

La plus remarquable fut la tendance de la peste à revêtir surtout la forme de petites épidémies de logement ou d'atelier.

Ce qui surprenait le plus dans ces maisons à peste, c'est que les contrôleurs européens du Service d'Hygiène, visitant les constructions de fond en comble, n'ont jamais pu mettre en évidence de rats pesteux. Les occupants interrogés ont nié qu'ils aient trouvé chez eux ou près de chez eux, des rongeurs crevés; encore moins, *qu'ils en aient vu mourir sous leurs yeux. Nous ne connaissons qu'une réponse affirmative signalant des cadavres de rats quelques semaines avant que, dans le même logement, ne se soit manifestée la peste chez les humains.*

Pourtant, l'origine murine est certaine. Sur 7.816 rats, musaraignes et souris capturés par piégeage, il a été trouvé durant l'année

(1) Furent atteints 1 européen, 23 annamites, 19 chinois; la mortalité de cette peste sévère fut d'un peu plus de 85 o/o.

1943, un *Mus decumanus* atteint de peste aux alentours immédiats du Grand Marché. D'autre part, une épizootie de *Mus musculus* s'est déroulée en vase clos dans les magasins des P. T. T. Dans deux cas, la zoo-pesté a été bactériologiquement confirmée par l'Institut Pasteur (D^r REYNES).

Dans ces conditions, comment se fait-il qu'en pratique, on ne trouve, pour ainsi dire jamais dans les maisons pesteuses de cadavres qui signeraient avec netteté l'origine murine de la peste humaine?

En présence de telles constatations et bien entendu en dehors de toute épizootie massive que nous n'avons jamais observée ici, nous supposons que les rats pesteux dès qu'ils se sentent malades, vont, pour le plus grand nombre, crever dans leur trou, mais que, dans les premières heures, et peut-être les premières journées de leur septicémie, alors qu'ils vaquent encore activement à leur nourriture, leurs puces, déjà gorgées de virus, sautent au sol dans les habitations. Dans les mêmes conditions des puces avirulentes abandonnent des rats parfaitement sains. Ainsi longtemps avant la mort des rongeurs atteints et loin de l'endroit où ils meurent, la peste peut se reprendre à partir du rat pesteux. Les puces pestigènes ayant quitté précocement leur hôte constitueraient donc dans les habitations, pendant une période qui peut être longue, comme un tapis virulent sur lequel le rat ou l'homme passeront un jour fatalement. Cette idée, inspirée des travaux de F. ESTRADÉ et de G. GIRARD et F. ESTRADÉ (1934) à Madagascar, a dirigé nos recherches.

Enfin il est une autre surprise ; les 42 cas de peste proviennent de 34 endroits différents ; or 5 fois seulement, ils se sont manifestés dans des logis en paillote. De plus, sauf en une seule circonstance où il y eut à la fois deux malades dans une telle habitation, la peste n'a pas eu tendance à donner d'épidémie de maison dans les logis de ce type ; à Saïgon-Cholon, les épidémies de maison se font avec prédilection dans les logements en maçonnerie là où la peste frappe en règle même pour les cas isolés.

À première vue, pour qui connaît l'extraordinaire insalubrité dans laquelle vivaient encore en 1943 le plus grand nombre des 150.000 habitants entassés dans les quelques 20.000 paillotes de la ville, il y a là une apparente anomalie. Nous avons d'abord pensé qu'on pouvait expliquer le fait par la situation des habitations en maçonnerie, plus spécialement agraffées au réseau des égouts. Cette interprétation a une certaine valeur comme nous avons pu le constater en étudiant l'emplacement des égouts. Toutefois, nos observations nous engagent à y ajouter un autre facteur, c'est la préférence de *X. cheopis* pour les sols carrelés des habitations en maçonnerie à la terre battue qui constitue les sols des habitations en paillotes.

Citons aussi un fait pour faire comprendre l'orientation donnée à nos recherches, c'est que les 4/5 des bubons furent à localisation inguinale ; aucun nourrisson ne contracta la peste. Les plus jeunes enfants atteints avaient 2 à 3 ans ; *ils marchaient déjà et n'étaient plus portés* ; l'attention nécessairement est attirée une fois de plus sur la nécessité d'explorer au sol la faune pulicidienne dans les logis.

Pour terminer avec le déroulement de la peste de Saïgon-Cholon, notons que la bouffée épidémique de 1943 s'est éteinte en octobre de la même année et n'a donné, en 1944, que 5 cas sporadiques jusqu'au 1^{er} juin, date à laquelle s'arrête la présente étude.

Nous inspirant des traits particuliers que revêt l'épidémie pestueuse dans le région Saïgon-Cholon nous avons cru intéressant de conduire notre travail dans deux directions que voici :

1° Etablir la composition de la faune aphaniptère fréquentant les rongeurs et les musaraignes pendant la période épidémique et reconnaître la valeur réelle de l'*index cheopis*.

2° Préciser la composition et l'importance de la faune domiciliaire des puces se rencontrant dans les poussières des habitations.

Dans cette première note, nous relaterons seulement des résultats ressortant des captures effectuées sur les rongeurs et les musaraignes et de l'*index cheopis*.

Avant d'exposer les résultats obtenus nous indiquerons brièvement la technique de nos investigations, tant au point de vue de capture des rats que le prélèvement des puces, en rappelant succinctement la définition de l'*index cheopis*.

Nos observations sur la « faune domiciliaire » des poussières des habitations seront relatées dans une communication ultérieure.

b) *Méthode d'investigations*. — Notons tout de suite que nos recherches n'ont commencé qu'en juin 1943, alors que l'épidémie de la peste avait déjà donné ses 29 premiers cas.

Notons d'abord que les puces ont été seulement prélevées sur les rongeurs capturés par piégeage et non sur l'ensemble des captures qui sont faites dans la ville à la fois au moyen de pièges et de chiens ratiers, travaillant par équipe. A cela, il y a deux raisons : nos chiens chassent uniquement les rats et les souris à l'exclusion des musaraignes devant lesquelles ils restent totalement indifférents ; par ailleurs, le court combat qui oppose chiens et rats modifie la faune pulicide du rat sur le cadavre duquel, après sa défaite, on trouve souvent une quantité importante de puces de chiens et peu de *X. cheopis* ou *X. astia*, parfois même il y a absence complète de ces dernières espèces.

Signalons en passant, que si les musaraignes n'ont rien à craindre des chiens, elles se laissent capturer au piège aussi facilement que les rats ; ces insectivores sont d'ailleurs attirés indifféremment avec

les mêmes mets que ceux offerts aux rongeurs. Les captures se font toujours dans des conditions horaires invariables. Notons que les rats se rencontrent dans toutes les parties de la ville, les musaraignes sont rares dans les quartiers à caractère très urbain, entièrement construits en béton ou maçonnerie. On les trouve, au contraire, en grande quantité, mêlées aux rats, également très nombreux, sur les quais de Cholon dans les quartiers de paillotes ou dans les compartiments en matériaux durs mais situés dans des zones où les paillotes prédominent.

Il faut indiquer aussi qu'à Saïgon on trouve peu de terriers. Les rongeurs semblent vivre surtout dans les égouts et les maisons. Dans l'agglomération de Cholon, par contre, des trous de rats sont nombreux principalement autour des tombeaux de famille, et aussi dans les bergees du canal.

Nous mentionnerons incidemment que jusqu'à présent, nous n'avons jamais capturé de puces dans les terriers, malgré d'assez fréquentes tentatives dirigées dans ce sens. Il est possible que la nappe d'eau très superficielle en soit l'explication ; il n'est pas à exclure également qu'il y ait une faute dans la technique des captures.

Les prélèvements de puces se sont effectués de la manière courante, employée par nos prédécesseurs et, notamment, celle de CADET en Annam, de SOUCHARD en Cochinchine.

Les rats sont immergés dans l'alcool à brûler où ils meurent par asphyxie en même temps que leurs ectoparasites ; ces derniers restant le plus souvent accrochés au pelage, on peut les retrouver facilement et les recueillir à la pince ; les quelques puces qui tombent dans l'alcool sont facilement récupérées.

La méthode est très commode pour établir l'index pulicidien et l'index *cheopis*.

Rappelons qu'à l'occasion d'une enquête sur les puces des rongeurs commencée en 1927 dans le port de New-York et étendue ensuite à d'autres régions, TALIAFERRO CLARK faisant remarquer que les faits réunis à l'époque ne permettaient pas encore d'établir un « standard » de l'infectabilité pesteuse basé sur un index de puces, a proposé à titre d'essai et comme base d'examen et de discussion, les principes ci-après :

a) Quand la moyenne annuelle du nombre de puces par rat est inférieure à 5 et que la puce prédominante est autre que *X. cheopis*, la collectivité pourrait être considérée comme relativement non infectable ; aussi longtemps que le nombre moyen et le type de puce se maintiendront, aucun danger sérieux d'apparition de la peste bubonique ne serait à redouter.

b) Quand la moyenne annuelle du nombre de puces par rat est

TABLEAU II

Souris										
Année	Mois	<i>X. cheopis</i>	<i>X. astia</i>	<i>Ctenocephalus canis et felis</i>	Nombre total des puces	Nombre des souris	Index pulicide général	Index <i>cheopis</i>	o/o <i>cheopis</i>	Nombre des cas de peste
Période pendant laquelle les investigations systématiques sur les puces ne furent pas entreprises										
1943	Janvier	69	—	—	69	29	2,37	2,37	100	3
	Février		3	1	67	43	1,55	1,46	94,2	1
	Mars		2	—	11	15	0,73	0,60	81,81	0
	Avril		—	4	10	7	1,42	0,85	60	11
	Mai		—	—	3	3	1,00	1,00	30	14
	Juin	2	—	2	4	3	1,33	0,66	50	5
	Juillet		—	—	0	0	—	—	—	2
	Août		—	—	0	0	—	—	—	4
	Septembre		—	—	0	0	—	—	—	2
	Octobre		—	—	0	0	—	—	—	0
	Novembre		—	—	0	0	—	—	—	0
	Décembre		—	—	0	0	—	—	—	0
1944	Janvier	32	—	—	0	0	—	—	—	1
	Février		—	—	32	18	1,77	1,77	100	0
	Mars		—	—	32	24	1,33	1,33	100	0
	Avril		—	—	0	0	—	—	—	2
	Mai		10	—	—	10	6	1,66	1,66	100

TABLEAU III

Musaraignes										
Année	Mois	<i>X. cheopis</i>	<i>X. astia</i>	<i>Ctenocephalus canis et felis</i>	Nombre total des puces	Nombre des musaraignes	Index pulicé général	Index <i>cheopis</i>	o/o <i>cheopis</i>	Nombre des cas de peste
Période pendant laquelle les investigations systématiques sur les puces ne furent pas entreprises										
1943	Janvier	14	—	—	14	31	0,45	0,45	100	3
	Février	117	10	—	127	231	0,54	0,50	93,12	1
	Mars	97	12	14	123	264	0,46	0,36	78,86	0
	Avril	82	11	29	122	378	0,32	0,21	67,21	11
	Mai	77	7	54	138	260	0,53	0,29	55,79	14
	Juin	140	3	25	168	185	0,90	0,75	83,33	5
	Juillet	56	2	87	146	265	0,55	0,21	38,35	2
	Août	85	6	6	97	103	0,94	0,81	87,62	4
	Septembre	213	2	2	217	138	1,57	1,54	98,15	2
	Octobre	250	—	4	254	95	2,67	2,63	98,42	0
	Novembre	565	26	14	605	214	2,82	2,64	93,38	0
	Décembre	444	24	16	484	174	2,78	2,55	91,73	0
1944	Janvier	85	6	6	97	103	0,94	0,81	87,62	1
	Février	213	2	2	217	138	1,57	1,54	98,15	0
	Mars	250	—	4	254	95	2,67	2,63	98,42	0
	Avril	565	26	14	605	214	2,82	2,64	93,38	2
	Mai	444	24	16	484	174	2,78	2,55	91,73	2

TABLEAU IV

Ensemble des rongeurs (y compris musaraignes)										
Année	Mois	<i>X. cheopis</i>	<i>X. astia</i>	<i>Ctenocephalus canis</i> et <i>felis</i>	Nombre total des puces	Nombre des rongeurs	Index puéricide général	Index <i>cheopis</i>	o/o <i>cheopis</i>	Nombre des cas de peste
1943	Janvier	180	—	—	180	189	0,90	0,90	100	3
	Février	427	44	2	471	583	0,81	0,73	90,27	1
	Mars	185	29	38	222	456	0,55	0,40	73,41	0
	Avril	185	24	68	277	629	0,44	0,29	66,78	11
	Mai	162	22	107	291	562	0,51	0,28	55,67	14
	Juin	357	7	79	443	614	0,72	0,58	80,58	5
	Juillet	132	2	154	289	460	0,62	0,28	45,67	2
	Août	176	13	13	202	302	0,66	0,58	87,12	4
	Septembre	447	2	11	460	326	1,41	1,37	97,17	2
	Octobre	645	2	5	652	286	2,27	2,25	98,92	4
	Novembre	1.078	47	16	1.141	458	2,51	2,35	94,47	0
	Décembre	854	40	34	928	411	2,25	2,08	92,02	0
1944	Janvier	176	13	13	202	302	0,66	0,58	87,12	1
	Février	447	2	11	460	326	1,41	1,37	97,17	0
	Mars	645	2	5	652	286	2,27	2,25	98,92	0
	Avril	1.078	47	16	1.141	458	2,51	2,35	94,47	2
	Mai	854	40	34	928	411	2,25	2,08	92,02	2
						5.276				
						5.588				

supérieure à 5 et que la puce prédominante est *X. cheopis*, la collectivité devrait être considérée comme infectable et de petites épidémies de peste bubonique pourraient avoir lieu. Le danger d'extension de la peste dans de tels cas est directement proportionnel au nombre de *X. cheopis* par rat.

c) Toutes les fois que la moyenne annuelle du nombre de puces par rat est 5 ou plus et que la puce prédominante est *X. cheopis*, la localité devrait être considérée comme hautement infectable, le danger d'une large propagation épidémique de la peste bubonique augmentant en même temps que le nombre de *X. cheopis* par rat.

SOUGHARD, en 1933, a étudié l'*index cheopis* à Saïgon-Cholon pour se rendre compte d'une menace que présente cet index dans la région.

Cet auteur a constaté que l'*index cheopis* des rats de la région est peu élevé, soit 0,85 de moyenne annuelle. Les index maxima observés étaient 1,16, 1,81 et 1,08 en février, avril et mai.

c) *Résultats des captures des puces sur les rongeurs et les musaraignes.* — Au cours du travail de recherche des puces 5.429 animaux ont été examinés, ainsi répartis : rats ... 3.085, souris ... 228, musaraignes ... 2.115.

Nous présentons ci-dessous sous forme de tableau, tout d'abord les résultats de captures effectuées sur les rats.

I. — Comme on le voit par ce tableau l'*index pulicidien* général chez d'assez nombreux rats examinés depuis juin 1942 jusqu'au 31 mai 1944, n'est pas très élevé. On constate d'autre part que l'*index cheopis* se confond d'abord puis diffère ensuite de l'*index pulicidien* général, en relation avec une variation qui va de la pureté absolue de la faune *cheopis* à une bigarrure à laquelle concourent, pour une part extrêmement faible, *X. astia* et pour une autre part plus importante saisonnièrement *Ctenocephalus*. A tout moment *X. cheopis* reste la puce dominante mais les plus hauts *index cheopis* ne concordent pas avec les manifestations les plus fortes de la peste.

II. — Le tableau II ci-dessous a trait aux captures faites sur des souris.

Comme on peut le constater par ce tableau, l'« *index pulicidien* général » et aussi l'*index cheopis* sont dans l'ensemble (sauf pour les mois de mars et mai 1944) plus élevés chez les souris que chez les rats ce qui est à noter, car on admet, en général, que ces petits rongeurs sont moins parasités que *M. rattus* et *M. decumanus*. Le nombre des souris capturées par nous, il est vrai, est inférieur à celui des rats. Il est intéressant de souligner que nous n'avons jamais rencontré *Leptopsylla musculi* parasite habituel de la souris en d'autres pays et mauvais transmetteur de la peste qui ne semble du reste pas s'attaquer à l'homme.

On doit admettre qu'ici à Saïgon, la souris, fortement parasitée par *X. cheopis*, pourrait, concurramment avec les rats, jouer un rôle en tant que réservoir du virus de la peste. Toutefois, si nous avons pu observer une épizootie pesteuse chez les souris, confirmée bactériologiquement au laboratoire de microbiologie de l'Institut Pasteur (D^r REYNES), si nous avons pu capturer du sol deux jours plus tard des *X. cheopis* vivantes dont l'inoculation des broyats aux cobayes révéla qu'elles étaient pestifères (D^r REYNES), nous n'avons cependant pas une preuve absolue et directe du concours qu'apportent les souris aux rats dans la provocation de l'épidémie. Il faut noter cependant qu'étant donné ce fait expérimental, leur rôle vicariant dans certaines circonstances peut être considéré comme démontré tout au moins dans la région Saïgon-Cholon.

III. — Le tableau III concerne la capture des puces sur les musaraignes. Ce tableau inspire exactement les mêmes remarques générales que celui se rapportant aux rats. L'« index pulicide général », comme l'*index cheopis* sont de même ordre de grandeur et suivent les mêmes variations. Le pourcentage de *X. astia* lui aussi reste extrêmement bas.

Pour ce qu'est la part que peut prendre le rat musqué à l'épidémie pesteuse, nous n'en avons aucune certitude. On sait que, dans certains pays, le rôle de *Crocidura* est tenu pour absolument nul ; dans d'autres, au contraire, comme à Dakar, *Crocidura* rentre en ligne de compte en tant que réservoir du virus de la peste. Rappelons qu'en Indochine, à Pnom-Penh, KERANDEL a apporté la preuve que cet animal peut être porteur des *B. de Yersin*. Dans ces conditions, il apparaît vraisemblable, étant donné surtout l'abondance de musaraigne dans certains quartiers de la ville et sa faune pulicide, constituée principalement par *X. cheopis*, qu'elle doit être tenue à Saïgon-Cholon, comme un animal suspect susceptible d'apporter éventuellement sa contribution à la peste humaine.

IV. — Le tableau IV interprète les résultats pour tous les rongeurs pris ensemble.

Ce tableau fait ressortir que même lorsqu'on réunit les captures effectuées sur de très nombreux animaux, l'*index cheopis* reste faible ; il n'atteint, en particulier, jamais le chiffre cinq, mais une chose reste néanmoins certaine : c'est la prédominance de *X. cheopis* sur toutes les autres espèces de puces et cela chez les divers hôtes examinés, pris séparément ou ensemble.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Les résultats de la capture des puces sur les rongeurs de Saïgon-Cholon au cours d'une épidémie de peste peuvent être ainsi résumés :

1° La puce prédominante des rongeurs (rats, souris et musaraignes) est *X. cheopis*.

2° Malgré la prédominance de *X. cheopis* sur les animaux, réservoirs certains ou probables de virus pesteux, il est impossible de relever une concordance entre l'apparition et la marche de l'épidémie de peste que nous avons étudiée et l'*index cheopis*. Cet index fut même plus bas pendant les mois en liaison avec la peste, et, plus élevé pendant la période au cours de laquelle il n'y eut aucun cas de peste. « L'*index maximā* » observé pendant l'épidémie fut de 2,63 et sa valeur est donc sujette à caution.

3° Un cas de zoo-peste confirmé bactériologiquement a été constaté chez la souris (*Mus musculus*). Les bacilles de YERSIN virulents ont pu être constatés chez les puces capturées dans le local où s'est déclarée cette zoo-peste. On doit donc considérer cet animal comme réservoir du virus de la peste humaine dans la région Saïgon-Cholon.

4° L'espèce commune de puce des souris *Leptopsylla musculi* n'a jamais jusqu'ici été constatée sur cet animal.

5° Les puces banales du gen. *Ctenocephalus* semblent, d'après ces premières recherches, avoir une fréquence saisonnière inverse de celle de *X. cheopis*.

Notons en terminant que la capture des puces sur les rongeurs et les musaraignes, tout en permettant de relever un certain nombre de faits intéressants, ne permet pas à elle seule d'avoir une idée précise sur la densité de la faune locale et sur les modalités de son action dans la transmission de la peste. La capture des puces dans les habitations est un complément de recherche indispensable que nous relaterons dans notre travail ultérieur.

BIBLIOGRAPHIE

- BOREL (E.). — La lutte contre les rats. *Publ. du Gouv. de la Cochinchine et de l'Institut Pasteur de Saïgon*. Imprimerie du Réveil, Saïgon, 1927.
- CADET et GADE. — Au sujet de la peste du Sud-Annam. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1916, pp. 270-288.
- CRAGG (F. W.). — The Distribution of the Indian Species of the Genus *Xenopsylla* with Reference to the Immunity of certain Areas from Plague Epidemics. *Ind. Jl Med. Res., Calcutta, Spec. Ind. Sci. Congress*, 1920, pp. 29-34 in T. P. B. (Received 30th May 1921).
- CRAGG (F. W.). — The Geographical Distribution of the Indian Rat Fleas as a Factor in the Epidemiology of Plague : Preliminary Observations. *Ind. Jl. Med. Res., Calcutta*, IX, n° 2, October 1921, pp. 374-398, 1 plate, 1 map, 8 tables, 3 charts.

- CRAGG (F. W.). — Further Records of the Distribution of the Indian Rat Fleas, with a note on the Correlation between the Prevalence of *Xenopsylla cheopis* and Plague mortality. *Ind. Jl. Med. Res.*, X, n° 4, pp. 953-961, Calcutta, avril 1923.
- CRAGG (F. W.) et SWININATH (C. S.). — Some observations on the Bionomics of *Xenopsylla astia*. *Rothsch. Ind. Jl. Med. Res.*, X, n° 4, pp. 979-989, Calcutta.
- GIRARD (G.) et ESTRADE (F.). — Faits nouveaux concernant la biologie de la *X. cheopis* et son rôle dans la persistance de l'endémo-épidémie pesteuse en Emyrne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, n° 5, 1934, p. 456.
- MATHIS (G.). — La musaraigne réservoir de virus pesteux au Cambodge. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XVI, n° 3, 14 mars 1923, p. 158.
- MITAL (B.-P.) et DINN (C. L.). — Report on the geographical distribution and the seasonal prevalence of rats and rat-fleas in the United Provinces 1926.
Dans « Les faunes régionales des rongeurs et des puces dans leurs rapports avec la peste ». *Comité Off. Internat. Hygiène publique*, 1924-1927, Masson édit., 1928.
- LASNET. — Note contenant en ce qui concerne l'Indochine des renseignements sur la faune des rongeurs et de leurs parasites cutanés, sa répartition topographique et ses rapports avec les manifestations pesteuses. *Comité de l'Office International d'Hygiène publique*, octobre 1924.
- SOULARD. — Contribution à l'étude de la faune des rats dans la région Saïgon-Cholon. Ses rapports avec l'endémie pesteuse. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indoch.*, n° 1, janvier-février 1933.
- TALIAFERRO-CLARK. — Communication ayant trait à l'enquête sur les puces des rongeurs commencée en 1925 dans les ports de New-York et San-Juan de Porto-Rico. *Rapports du Comité de l'Office International d'Hygiène publique*, avril-mai 1927, Masson édit., 1928.

EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES ET LEUR INTERPRÉTATION DANS LA LÈPRE

Par R. CHAUSSINAND (*)

Le diagnostic de la lèpre n'exige généralement pas l'examen bactériologique du malade. Car, malgré l'aspect extrêmement varié de ses lésions, la lèpre peut être diagnostiquée dans la grande majorité des cas par un examen clinique averti et méthodique. D'ailleurs, même chez les malades cliniquement douteux, les examens bactériologiques ne sont le plus souvent d'aucune aide puisqu'ils se montrent presque toujours négatifs. Par contre, le classement exact de chaque cas de lèpre (1), indispensable à

(*) Séance du 8 janvier 1947.

l'établissement du pronostic et au dosage du traitement, ne peut être réalisé sans examens bactériologiques préalables. Ces examens sont également nécessaires dans l'évaluation des résultats thérapeutiques observés. Il est donc très important que les recherches bactériologiques soient pratiquées d'après les techniques les plus efficaces et que l'interprétation des résultats obtenus soit correcte.

Les recherches du bacille de HANSEN s'effectuent actuellement par les procédés suivants :

Examen de la muqueuse pituitaire.

Examen des lésions cutanées.

Ponction des ganglions lymphatiques superficiels.

Grattage des troncs nerveux mis à nu.

Examen histopathologique de biopsies.

Les trois derniers procédés sont relativement peu employés.

En effet, la ponction des ganglions lymphatiques superficiels ne se révèle d'ordinaire positive que chez des sujets lépreux qui montrent par ailleurs des lésions cutanées bacillifères plus faciles à examiner. En outre, la présence de quelques germes acido-résistants dans le suc ganglionnaire n'est pas une preuve formelle de lèpre. Il peut s'agir de bacilles tuberculeux ou paratuberculeux.

Le grattage des nerfs nécessite une petite intervention chirurgicale préalable et ne convient pas à la pratique courante. De plus, cet examen n'est généralement pas nécessaire au classement des cas. La lèpre nerveuse polynévritique se diagnostique assez aisément par la clinique et les malades porteurs de nerfs superficiels hypertrophiés présentent, pour ainsi dire, toujours des lésions cutanées concomitantes.

L'examen histo-pathologique de biopsies est rarement utile au point de vue bactériologique, car le bacille de HANSEN ne se rencontre pas plus souvent dans les coupes histologiques que dans un examen bactériologique simple correctement exécuté.

Par contre, les examens bactériologiques de la muqueuse pituitaire et des lésions cutanées donnent des indications de très grande valeur et doivent être pratiqués systématiquement chez chaque lépreux.

Examen de la muqueuse pituitaire.

La technique recommandée comme étant la meilleure par la Léonard Wood Memorial Conference (2) est celle préconisée par JEAN-SELME (3) :

On examine d'abord avec l'aide d'un spéculum nasal les deux narines. Puis, après anesthésie de la muqueuse, un prélèvement est fait sur toute

lésion suspecte avec une curette tranchante ou avec un bistouri à lame étroite. Quand il n'y a pas de lésion visible, on effectue un grattage de la muqueuse du septum et du cornet inférieur. On écrase entre deux lames la substance prélevée et on colore par la méthode de Ziehl.

Nous procédons d'une façon plus simple et plus rapide :

Avec des tampons de coton hydrophile montés sur tiges, nous enlevons dans les deux narines les mucosités tapissant la muqueuse. Puis, avec un tampon neuf, nous frottons fortement dans une narine le septum et le cornet inférieur sur toute leur surface en évitant autant que possible de provoquer un saignement de la muqueuse. L'autre côté du tampon ou un deuxième tampon sert à la même opération dans la narine opposée. Un ou deux frottis sont préparés avec le matériel ainsi recueilli et sont colorés par la méthode de Ziehl.

Nous sommes d'avis que l'emploi d'une curette ou d'un bistouri est en général inutile. En effet, quand un lépreux présente des lésions visibles de la pituitaire, les résultats sont d'ordinaire positifs aussi bien par le procédé de JEANSELME que par la technique que nous pratiquons. Par contre, quand la muqueuse paraît intacte, la méthode du tampon de coton donne de meilleurs résultats, car la surface de muqueuse ainsi examinée est plus grande. En outre, ce procédé, n'étant pas douloureux, ne nécessite pas d'anesthésie préalable et est bien accepté des malades.

1.175 malades n'ayant subi antérieurement aucun traitement antilépreux ont été ainsi examinés au dispensaire de l'Institut Pasteur de Saïgon (4). 668 se trouvaient atteints de lèpre nerveuse (N), 177 de lèpre lépromateuse (L) et 330 de lèpre complète (LN).

Parmi les 668 lépreux du type nerveux (N), 59 (8,83 o/o) ont présenté des examens de la muqueuse pituitaire positifs (Tableau I).

TABLEAU I

Examen bactériologique de la pituitaire chez 668 lépreux du type nerveux (N)						
Classement	Nombre de malades	Résultats positifs	Nombre de bacilles			Pourcentage des cas positifs
			+++	++	+	
Np	42	—	—	—	—	0
Nc	96	2	—	—	2	2,08
Nep	243	10	1	2	7	4,11
Nt min.	118	10	1	2	8	8,47
Nt maj.	109	15	—	—	15	13,76
Nti	60	22	1	1	20	35,33
Total : N	668	59	2	5	52	8,83

En classant ces malades dans les sous-groupes et variétés du type nerveux (1), nous obtenons les pourcentages suivants :

<i>Np</i>	: Nerveux polynévritiques	0°
<i>Nc</i>	: Nerveux cutanés	0°
<i>Ncp</i>	: Nerveux mixtes (cutanés et polynévritiques) ..	2,08
<i>Nt min.</i>	: Nerveux tuberculoïdes mineurs	4,11
<i>Nt maj.</i>	: Nerveux tuberculoïdes majeurs	8,47
<i>Nti</i>	: Nerveux intermédiaires	13,76
		35,33

Dans la lèpre nerveuse typique (*Nc*, *Np*, *Ncp*) l'examen bactériologique de la pituitaire se montre donc rarement positif (3,15 o/o). Les bacilles vus sont très peu nombreux et toujours isolés ou groupés en amas. On ne rencontre jamais de bacilles en globi (5). Les trois cas *Ncp* qui présentaient de nombreux bacilles avaient une réaction de MITSUDA (6) négative ou très faiblement positive et ont évolué vers le type lépromateux.

Dans la variété tuberculoïde mineure (*Nt min.*), les résultats positifs sont un peu plus fréquents (8,47 o/o), mais les bacilles vus sont en général rares et ne sont jamais groupés en globi. Les deux malades à nombreux bacilles ne réagissaient pas à la réaction de MITSUDA et sont devenus lépromateux.

Le pourcentage des cas positifs (13,76 o/o) est encore plus élevé dans la variété tuberculoïde majeure (*Nt maj.*), mais les bacilles de HANSEN sont également peu nombreux et ne se trouvent jamais sous forme de globi.

La variété intermédiaire (*Nti*) qui, cliniquement, se rapproche beaucoup de la lèpre lépromateuse, donne des résultats positifs dans 35,33 o/o des cas, mais, sauf chez quelques malades avancés où l'on peut même constater la présence de rares globi, les bacilles de HANSEN se montrent très peu nombreux.

A noter que, dans les variétés tuberculoïde et intermédiaire, la fréquence des résultats positifs augmente non seulement avec la gravité de la variété en cause, mais encore avec l'avancement de la maladie dans chaque variété.

Les examens de la pituitaire pratiqués chez les 177 lépreux du type lépromateux (*L*) ont donné des résultats positifs dans 67,23 o/o des cas. En consultant le tableau II, il apparaît que si les lépromateux légers (*L1*) ne montrent généralement pas de lésions de la pituitaire, les lépromateux modérés (*L2*), en présentent assez fréquemment et les lépromateux avancés (*L3*), pratiquement toujours. Dans les groupes *L2* et surtout *L3*, les bacilles de HANSEN peuvent être très nombreux et se rencontrent souvent sous forme de globi.

TABLEAU II

Examen bactériologique de la pituitaire chez 177 lépreux du type lépromateux						
Classement	Nombre de malades	Résultats positifs	Nombre de bacilles			Pourcentage des cas positifs
			+++	++	+	
L1.	26	2	—	—	2	0/0
L2.	69	37	8	2	27	7,69
L3.	82	80	25	22	33	53,62
Total : L.	177	119	33	24	62	97,56
						67,23

Chez les 330 lépreux complets (LN), le total des examens positifs (76,97 0/0) est légèrement plus élevé que chez les lépromateux. En comparant les tableaux II et III, on constate que les lépreux complets à lésions lépromateuses légères (L1N) ont plus souvent la pituitaire atteinte que les lépromateux légers (L1). Chez les lépreux complets, comme chez les lépromateux, les bacilles peuvent être très nombreux et se voient fréquemment groupés en globi.

TABLEAU III

Examen bactériologique de la pituitaire chez 330 lépreux complets						
Classement	Nombre de malades	Résultats positifs	Nombre de bacilles			Pourcentage des cas positifs
			+++	++	+	
L1 N.	41	15	2	—	13	0/0
L2 N.	137	89	16	21	52	36,58
L3 N.	152	150	55	46	49	64,96
Total : LN	330	254	73	67	114	98,68
						76,97

Les résultats obtenus dans l'examen de la pituitaire par le procédé du tampon de coton démontrent que cette méthode est d'une valeur au moins équivalente à celle préconisée par JEANSELME. Elle présente en outre l'avantage d'une exécution simple et rapide.

ROGERS et MUIR (7) déconseillent l'emploi du procédé du tampon de coton estimant que des bacilles acido-résistants saprophytes se trouvent fréquemment à la surface de la muqueuse pituitaire et peuvent être confondus avec les bacilles de HANSEN. Cette objection ne nous paraît pas valable. Les bacilles paratuberculeux sont généralement moins acido-résistants et alcool-résistants que le bacille de HANSEN et montrent un aspect morphologique différent. Or, sur plus de 5.000 examens de la pituitaire, nous avons observé une seule fois, chez un sujet non suspect de lèpre, la présence de bacilles paratuberculeux saprophytes. En outre, même, si l'on admet la possibilité de cette cause d'erreur, elle ne peut être fréquente puisque sur 381 malades atteints de lèpre nerveuse typique, nous n'avons noté que 3,15 o/o de résultats positifs. D'ailleurs, il n'est pas permis de formuler le diagnostic ferme de lèpre chez des sujets qui présentent uniquement quelques bacilles acido-résistants à cet examen sans altérations de la pituitaire et sans montrer par ailleurs des lésions cutanées ou polynévritiques. Ces sujets devront être considérés comme suspects et soumis à des examens périodiques.

Il ressort des résultats que nous avons obtenus qu'il serait erroné de vouloir baser le diagnostic de la lèpre uniquement sur l'examen de la muqueuse pituitaire puisque les cas de lèpre nerveuse ne se révèlent que rarement positifs. En outre, il est évident que les auteurs publiant sur ce sujet devraient mentionner le classement des malades étant donné que le pourcentage total des cas positifs augmente avec le nombre des lépromateux et des lépreux complets examinés.

Examen des lésions cutanées.

Nous avons expérimenté nous-même sur de nombreux malades les techniques de prélèvement les plus utilisées et nous sommes arrivé aux conclusions suivantes :

Examen du sang. — Une goutte de sang prélevée au niveau d'une lésion est colorée par la méthode de Ziehl soit directement, soit après l'emploi du procédé de la goutte épaisse.

Cette technique est à rejeter. Les préparations de sang colorées directement rendent la recherche des bacilles de HANSEN très difficile du fait de la présence des hématies et il est rare, sauf chez les lépromateux, de trouver des bacilles même par le procédé de la goutte épaisse.

Examen de la sérosité. — La lésion cutanée est scarifiée avec un vaccinostyle ou un bistouri sur une surface d'environ 0,5 cm². Des frottis sont préparés avec la sérosité qui s'écoule de la surface cruentée. Éviter le mélange de la sérosité avec le sang. Colorer au Ziehl.

Ce procédé, meilleur que le précédent, est encore insuffisant surtout pour l'examen des malades du type nerveux car, dans cette forme de lèpre, les bacilles entraînés par la sérosité sont rares. Les variantes de cette technique proposées par EHLERS, BOURRET et WITH (8) et par LEGER (9) présentent le même inconvénient.

Méthode de l'incision. — On relève la peau de la lésion en un pli que l'on presse fortement pour arrêter la circulation sanguine. Ensuite, on pratique dans la lésion une incision de 5 mm. de long et de 2 mm. de profondeur, puis on tourne la lame du bistouri transversalement à la ligne de la coupure et on gratte pour obtenir un peu de tissus se trouvant en dessous de l'épiderme. Un frottis est fait avec le matériel prélevé. Colorer au Ziehl.

Cette méthode (*Scraped-incision method*) recommandée par WADE (10) est très supérieure aux précédentes et donne de bons résultats. Mais il est souvent difficile d'empêcher le mélange du produit de raclage avec du sang. En outre, la quantité de pulpe de tissus recueillie est peu importante, ce qui nuit à la précision de la méthode surtout dans l'examen des malades du type nerveux où les bacilles se révèlent généralement rares.

Méthode de la biopsie. — Après un nettoyage de la peau à l'alcool, on presse avec une pince à griffes stérilisée la partie de la lésion destinée à être examinée pour en arrêter la circulation sanguine. On coupe alors avec un bistouri stérilisé un fragment de la taille d'un grain de millet intéressant non seulement toute l'épaisseur du derme, mais encore une partie de l'hypoderme. On enlève le sang qui peut se trouver à la surface de la coupure et dépose le fragment prélevé sur une lame. Toute la partie interne du fragment est alors raclée puis broyée avec le bistouri. On enlève les débris de l'épiderme et on étale uniformément la pulpe obtenue sur une ou deux lames. Les frottis ne doivent pas être trop épais. Sécher, fixer et colorer au Ziehl. Pour éviter des erreurs au cours des examens ultérieurs, il est extrêmement important de nettoyer méticuleusement tous les instruments ayant servi à cet examen. Ils seront d'abord essuyés avec un tampon de coton imbibé d'alcool, puis chauffés à la flamme directe et ensuite stérilisés dans l'eau bouillante pendant 20 minutes.

Ce procédé (*Excision method*) est celui qui donne les meilleurs résultats. En effet, la présence de sang est ainsi éliminée des préparations. Le matériel recueilli est important et contient le derme et une partie de l'hypoderme. Les manipulations sur le malade étant extrêmement réduites, cet examen est très peu douloureux. Après la biopsie, il est inutile de faire un pansement : il suffit d'appliquer un morceau de coton imbibé de collodion sur la petite

plaie. La cicatrisation est toujours rapide et, au bout de quelques semaines, le malade ne montre plus aucune trace du prélèvement. Nous n'avons jamais observé ni infections secondaires, ni cicatrifications chéloïdiennes.

Le choix de la lésion à examiner est aussi important que l'emploi d'une bonne technique de prélèvement.

Ainsi, bien qu'il soit réellement difficile de ne pas trouver de bacilles de HANSEN chez les lépreux du type lépromateux, certaines lésions telles que les nodules et les infiltrations (1) en contiennent le plus. D'autre part, les lésions situées à la face et surtout aux lobes des oreilles sont éminemment bacillifères. Il faut également savoir que chez les lépromateux du début les lésions cutanées peuvent être minimales et que, dans ces cas, la moindre rougeur située aux joues et surtout aux oreilles doit être examinée.

Chez les lépreux du type nerveux, les recherches bactériologiques sont le plus souvent très laborieuses. Bien qu'on puisse affirmer que le bacille de HANSEN est présent dans toute lésion active de lèpre nerveuse, il s'y trouve généralement en si petit nombre que même plusieurs examens correctement exécutés ne permettent pas toujours de le déceler. Aussi, le choix de la lésion à examiner est-il encore plus important dans ce type de lèpre. Les lésions maculaires de la lèpre nerveuse ont tendance à l'extension radiaire, à la coalescence et à la résolution par le centre. *C'est donc toujours au bord de la lésion que le prélèvement devra être pratiqué et on choisira la partie où le bord est le plus marqué.* La biopsie ne sera pas trop profonde. D'autre part, si plusieurs lésions paraissent aptes à l'examen, on choisira de préférence *la lésion la plus ancienne* où l'on aura plus de chance de trouver des bacilles que dans une lésion récente. Dans la lèpre nerveuse cutanée typique (*Nc* et *Ncp*), le bacille de HANSEN, bien que très rare, se rencontre plus fréquemment dans les macules érythémateuses et hyperpigmentées que dans les macules hypopigmentées (1). Dans la variété tuberculoïde mineure, il sera recherché de préférence dans une lésion ancienne présentant un bord saillant. Chez les lépreux tuberculoïdes majeurs, la lésion la plus saillante sera examinée surtout si elle est située à la face ou aux oreilles. Dans la lèpre nerveuse intermédiaire, la recherche des bacilles de HANSEN, qui s'y trouvent généralement en grand nombre, n'offre aucune difficulté, mais, dans cette variété encore, les lésions de la face et des oreilles se révèlent les plus bacillifères.

— Nous avons examiné par la méthode de la biopsie 1.133 lépreux (*)

(*) Les 42 lépreux nerveux polynévritiques qui font partie de la statistique des examens de la pituitaire, n'ayant pas de lésions cutanées, ont été examinés aux lobes des oreilles et par ponction des ganglions lymphatiques

n'ayant subi aucun traitement antiléproux auparavant. 626 se trouvaient atteints de lèpre nerveuse (*N*), 177 de lèpre lépromateuse (*L*) et 330 de lèpre complète (*LN*).

Parmi les 626 lépreux du type nerveux (*N*), 275 (43,93 o/o) ont présenté des bacilles de HANSEN dans leurs lésions cutanées (Tableau IV).

TABLEAU IV

Examen bactériologique des lésions cutanées chez 626 lépreux du type nerveux (<i>N</i>)						
Classement	Nombre de malades	Résultats positifs	Nombre de bacilles			Pourcentage des cas positifs
			+++	++	+	
<i>Nc</i> . . .	96	35	1	3	31	36,46
<i>Ncp</i> . . .	243	83	6	10	67	34,16
<i>Nt min.</i> . .	118	30	1	7	22	25,42
<i>Nt maj.</i> . .	109	67	19	16	32	61,47
<i>Nti</i> . . .	60	60	50	8	2	100
Total: <i>N</i>	626	275	77	44	154	43,93

Si nous classons ces malades dans les sous-groupes et variétés du type nerveux (1), nous obtenons les pourcentages suivants :

		o/o
<i>Nc</i>	: Nerveux cutanés	36,46
<i>Ncp</i>	: Nerveux mixtes (cutanés et polynévritiques) ..	34,16
<i>Nt min.</i>	: Nerveux tuberculoïdes mineurs	25,42
<i>Nt maj.</i>	: Nerveux tuberculoïdes majeurs	61,47
<i>Nti</i>	: Nerveux intermédiaires	100

Dans la lèpre nerveuse typique à lésions cutanées (*Nc* et *Ncp*), l'examen bactériologique de ces lésions ne se montre donc positif que dans 34,81 o/o des cas. En outre, les bacilles vus sont généralement rares et toujours isolés ou groupés en amas. On ne rencontre jamais de bacilles en globi (5). Le cas *Nc* et les 6 cas *Ncp* qui présentaient de très nombreux bacilles avaient une réaction de MITSUDA négative ou très faiblement positive et ont évolué vers le type lépromateux. Les 13 malades *Nc* et *Ncp* qui montraient de nombreux bacilles dans leurs lésions se trouvaient en période de poussée évolutive.

Dans la variété tuberculoïde mineure (*Nt min.*), les résultats positifs sont également peu fréquents (25,42 o/o). Les bacilles vus superficiels. Les résultats ont été négatifs. Ces malades ne figurent pas dans cette statistique.

sont rares et ne s'observent jamais en globi. Le malade, un nerveux tuberculoïde mineur avancé (*Nt min. 3*), qui avait de très nombreux bacilles dans ses lésions cutanées, présentait une réaction de MITSUDA négative et évoluait vers le type lépromateux. Les 7 malades qui montraient de nombreux bacilles dans leurs lésions se trouvaient en période de poussée.

Le pourcentage des cas positifs (61,47 o/o) est plus élevé dans la variété tuberculoïde majeure (*Nt maj.*), mais les cas légers se montrent généralement négatifs. Les cas modérés et surtout les cas avancés sont presque toujours positifs et peuvent avoir de très nombreux bacilles dans leurs lésions. Il est très rare de trouver chez les tuberculoïdes majeurs quelques formations de bacilles en globi. Il s'agit alors de malades à réactions de MITSUDA faiblement positives évoluant vers la variété intermédiaire.

La variété intermédiaire (*Nti*), qui peut être confondue cliniquement avec la lèpre lépromateuse, donne des résultats positifs dans tous les cas (100 o/o). Les bacilles vus sont généralement très nombreux et l'on observe assez souvent la présence de rares globi (Réactions de MITSUDA négatives ou très faiblement positives).

Dans la lèpre nerveuse, la fréquence des résultats positifs augmente non seulement avec la gravité de la variété en cause, mais encore avec l'avancement de la maladie dans chaque variété.

Tous les examens des lésions cutanées pratiqués chez les 177 lépreux du type lépromateux (*L*) et chez les 330 lépreux complets (*LN*) se sont montrés positifs (100 o/o). Les bacilles vus sont généralement très nombreux et l'on note toujours la présence de bacilles en globi. Chez ces malades, le nombre des bacilles observés augmente, d'ordinaire, avec l'avancement de la maladie en ce qui concerne le type lépromateux. Les lépreux lépromateux et les lépreux complets ne réagissent pas à la réaction de MITSUDA (Tableau V et VI).

TABLEAU V

Examen bactériologique des lésions cutanées chez 177 lépreux du type lépromateux (L)						
Classement	Nombre de malades	Résultats positifs	Nombre de bacilles			Pourcentage des cas positifs
			+++	++	+	
L ₁	26	26	18	7	1	100
L ₂	69	69	52	16	1	100
L ₃	82	82	75	7	—	100
Total : L. .	177	177	145 81,92 o/o	30 16,95 o/o	2 1,13 o/o	100

TABLEAU VI

Examen bactériologique des lésions cutanées chez 330 lépreux complets (LN)						
Classement	Nombre de malades	Résultats positifs	Nombre de bacilles			Pourcentage des cas positifs
			+++	++	+	
L ₁ N.	41	41	28	8	5	100
L ₂ N.	137	137	114	20	3	100
L ₃ N.	152	152	145	7	—	100
Total : LN	330	330	287	35	8	100
			86,97 o/o	10,61 o/o	2,42 o/o	

Il ressort des résultats obtenus par l'examen bactériologique des lésions cutanées qu'il n'est pas permis de baser le diagnostic de la lèpre uniquement sur cet examen puisque plus de la moitié des malades atteints de lèpre nerveuse se sont révélés négatifs.

La méthode de la biopsie donne d'excellents résultats dans les recherches du bacille de HANSEN. Malheureusement, il nous est impossible de comparer nos chiffres avec ceux des auteurs, qui ont traité le même sujet, car ils omettent généralement de signaler le classement des lépreux examinés et publient le pourcentage total des résultats notés chez tous leurs malades. Or il est évident que le pourcentage total augmente avec le nombre des lépromateux et lépreux complets examinés quelle que soit la méthode d'examen employée. Néanmoins, LOWE et CHRISTIAN (11) qui ont expérimenté, sur les mêmes lésions, chez 160 lépreux non classés, les méthodes de l'incision et de la biopsie ont constaté 68 o/o contre 73 o/o de résultats positifs, c'est-à-dire un surplus de 5 o/o à l'avantage de la méthode de la biopsie. Et même WADE (9) qui préconise la méthode de l'incision admet que le procédé de la biopsie donne de meilleurs résultats surtout chez les lépreux de type nerveux puisque la quantité de tissus prélevée est plus importante.

■
* *

Dans les examens bactériologiques de la muqueuse pituitaire et des lésions cutanées, il ne suffit pas de rechercher la seule présence du germe de la lèpre. Il est utile de fixer approximativement le nombre des bacilles vus et d'étudier leur aspect morphologique. En effet, ces données sont nécessaires non seulement au classement des malades,

mais encore à l'établissement du pronostic, au dosage du traitement et ultérieurement à l'évaluation des résultats thérapeutiques constatés.

A chaque examen bactériologique nous notons très approximativement le nombre des bacilles observés en nous servant des signes conventionnels suivants :

+ (rares bacilles)	{ 1 à environ 600 bacilles vus sur toute la préparation, ce qui représente au maximum 2 bacilles en moyenne par champ microscopique.
+ + (nombreux bacilles)	{ jusqu'à une centaine de bacilles par champ microscopique.
+ + + (très nombreux bacilles)....	{ Plusieurs centaines de bacilles par champ microscopique.

Le nombre des bacilles observés peut donner des renseignements intéressants. Par exemple, dans les préparations de lèpres nerveuses typiques et de lèpres tuberculoïdes mineures à tous stades, les bacilles de HANSEN sont absents ou rares et la constatation de nombreux bacilles dans les lésions cutanées indique que le malade est en état de poussée évolutive. La présence de très nombreux bacilles dans les lésions cutanées et surtout de nombreux bacilles dans la muqueuse pituitaire permet, en général, de conclure à une évolution maligne vers le type lépromateux. D'autre part, si les bacilles ont nettement diminué en nombre chez un lépromateux en traitement, on pourra admettre une amélioration de son état même si l'on ne note aucun changement appréciable au point de vue clinique. Par contre, la constatation d'une amélioration clinique accompagnée d'une augmentation du nombre des bacilles signifie que cette amélioration apparente n'est que passagère. De même, dans les poussées observées cliniquement chez les lépromateux en traitement, la recherche du nombre des bacilles dans les nouvelles lésions est très importante. Peu de bacilles vus indiquent que les nouvelles lésions représentent une réaction de défense de l'organisme et qu'elles disparaîtront rapidement. De très nombreux bacilles vus démontrent par contre qu'il s'agit d'une poussée évolutive, donc, d'une aggravation de la maladie et que ces nouvelles lésions persisteront longtemps.

L'étude de l'aspect morphologique des bacilles observés présente également un grand intérêt. Dans un travail récent (5), nous avons décrit les quatre formes du bacille de HANSEN : *bacille normal*, *bacille en involution*, *bacille en division*, *bacille en dégénérescence*. Or, l'augmentation du nombre des bacilles normaux longs et des bacilles en division signifie : évolution de la maladie. La présence

de bacilles en involution indique une résistance marquée de l'organisme et permet l'établissement d'un pronostic favorable. L'augmentation notable des bacilles en dégénérescence chez un malade traité démontre une amélioration de son état. En outre, la présence de bacilles de HANSEN groupés en globi dans les préparations de lépreux nerveux typiques ou tuberculoïdes mineurs donne la certitude d'une évolution maligne vers le type lépromateux et cela malgré une amélioration clinique apparente. La disparition des globi chez un nerveux intermédiaire ou chez un lépromateux indique, par contre, que le malade est en voie de « blanchiment ».

Vu l'importance des renseignements fournis par la numération des bacilles et par l'étude de leur aspect morphologique, nous notons brièvement pour chaque malade les particularités observées.

Par exemple : *Malade X (LI +)*.

Examen de la pituitaire : négatif.

Examen des biopsies : + + +. Très nombreux bacilles normaux isolés (assez nombreux bacilles courts), rares bacilles en division, rares bacilles en dégénérescence. Assez nombreux petits et moyens amas, quelques gros amas. Rares petits et moyens globi, quelques gros globi.

Il est évident qu'avant de se permettre de formuler une conclusion quelconque basée sur les données bactériologiques, il faut étudier longuement les préparations, répéter les examens et procéder à des recherches sur plusieurs lésions.

Pour terminer, nous voudrions insister sur la simplicité de l'examen bactériologique des lépreux qui ne nécessite nullement l'aide d'un laboratoire spécialisé. Tout médecin ayant des lépreux en traitement peut et doit effectuer correctement ces examens dans son service. Si la thérapeutique de la lèpre a fait peu de progrès depuis la découverte de HANSEN, cela provient en partie du fait que beaucoup de médecins traitent les lépreux sans procéder à leur examen bactériologique ou se contentent de rechercher la seule présence du bacille de HANSEN. Le classement des malades devient ainsi impossible et la valeur des traitements institués ne peut être convenablement appréciée.

CONCLUSIONS

Le diagnostic de la lèpre n'exige généralement pas l'examen bactériologique du malade. Car, malgré l'aspect extrêmement varié de ses lésions, la lèpre peut être diagnostiquée dans la grande majorité des cas par un examen clinique averti et méthodique. Mais le classement exact de chaque cas de lèpre, indispensable à l'établissement du pronostic, au dosage du traitement et à l'évaluation des

résultats thérapeutiques observés ne peut être réalisé sans examens bactériologiques préalables. Il est donc très important que les recherches bactériologiques soient effectuées d'après les techniques les plus efficaces et que l'interprétation des résultats obtenus soit correcte.

De tous les examens bactériologiques proposés dans la lèpre, nous estimons que seuls l'examen de la muqueuse pituitaire et l'examen des lésions cutanées sont à pratiquer systématiquement pour chaque lépreux. Les techniques qui nous ont donné les meilleurs résultats sont le procédé du tampon de coton pour l'examen de la pituitaire et la méthode de la biopsie pour l'examen des lésions cutanées. Dans cette dernière recherche, le choix de la lésion à examiner est d'une importance considérable.

1.175 malades n'ayant subi aucun traitement antilépreux ont été ainsi examinés.

Les résultats positifs obtenus sont les suivants :

Lèpre nerveuse (668 malades) :

	0/0
Examen de la pituitaire	8,83
Examen des lésions cutanées	43,93

Lèpre lépromateuse (177 malades) :

	0/0
Examen de la pituitaire	67,23
Examen des lésions cutanées	100

Lèpre complète (330 malades) :

Examen de la pituitaire	76,97
Examen des lésions cutanées	100

Il ressort de ces pourcentages qu'il serait erroné de vouloir baser le diagnostic de la lèpre, chez les malades du type nerveux, uniquement sur les résultats des examens bactériologiques.

Au cours de ces examens, il ne suffit pas de rechercher la seule présence du germe de la lèpre. Il est très utile de fixer approximativement le nombre des bacilles vus et de noter leur aspect morphologique.

Il est évident qu'avant de se permettre de formuler une conclusion quelconque basée sur les données bactériologiques, il faut étudier longuement les préparations, répéter les examens et procéder à des recherches sur plusieurs lésions.

L'examen bactériologique des lépreux ne nécessite pas l'aide d'un laboratoire spécialisé. Tout médecin ayant des lépreux en traitement peut et doit effectuer correctement ces examens dans son service.

Institut Pasteur de Paris (Service de la Lèpre).

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAUSSINAND (R.). — La classification de la lèpre. *Soc. Path. Exot.*, 11 décembre 1946.
2. Report of the Leonard Wood Memorial Conference on Leprosy, Appendix I. *Philippine Jour. Sc.*, 44, 1931, pp. 449-480.
3. JEANSELME (E.). — *La lèpre*. G. Doin, Paris, 1934, p. 533.
4. CHAUSSINAND (R.) et GUILLERM (J.). — Le nouveau dispensaire anti-lépreux de l'Institut Pasteur de Saïgon. *Rev. Méd. Française d'Extrême-Orient*, 20, 1942, n° 6, pp. 820-829.
5. CHAUSSINAND (R.). — Contribution à l'étude de la morphologie du bacille de HANSEN. *Soc. microbiologie*, 2 janvier 1947, *Ann. Inst. Pasteur*.
6. HAYASHI (F.). — Mitsuda's Skin reaction in leprosy. *Intern. Journ. of Leprosy*, vol. I, 1933, pp. 31-38.
7. ROGERS (L.) et MUIR (E.). — *Leprosy*, J. Wright, Bristol, 1940, p. 212.
8. EHLERS, BOURRET et WITH. — Recherches sur le mode de propagation et les procédés de diagnostic bactériologique de lèpre. *Bull. Path. Exotique*, 4, 1941, p. 239.
9. LEGER (M.). — Procédé commode de mise en évidence des bacilles de la lèpre. *Bull. Path. Exotique*, 25, 1932, p. 546.
10. WADE (H. W.). — The Bacteriological Examination in Leprosy. *Leprosy Review*, 6, 1935, n° 2.
11. LOWE (J.) et CHRISTIAN (E. B.). — Bacteriological Examination in Leprosy. A Study in the efficiency of the various methods in common use. *The Indian Journ. of Med. Research*, 19, 1932, pp. 867-872.

AGGLUTININES TYPHOÏDIQUES AU COURS DU TYPHUS

Par A. JUDE et A. SORREL (*)

Il est classique de constater fréquemment, au cours du typhus exanthématique des réactions de WIDAL positives.

Les premières observations sont dues à NICOLLE et ses collaborateurs, qui avaient remarqué des agglutinations positives pour les bacilles typhiques et paratyphoïdiques A et B.

En 1928, DUNAN (1), dans sa thèse rappelle les résultats obtenus par ZLOCESTE, STENBERG (1920), WILSON, FICALI, SAMPIÉTRO (1921), WOLBACH et TODD (1922).

LIEUTER (2), au cours de l'épidémie de typhus exanthématique de mars 1943, à Marseille, signale « qu'on observe parallèlement à la formation d'anticorps anti-*Proteus*, un développement d'agglutinines qui permettent l'agglutination du bacille d'EBERTH, et des

(*) Séance du 20 novembre 1946.

para A et B, à des taux élevés souvent même plus élevés que dans la fièvre typhoïde notoire : 1/500 à 1/800 ».

En 1943, G. MARIANI (3), après l'étude de nombreux cas observés en Abyssinie et en Lybie, conclut que l'agglutination des bacilles typhiques et paratyphiques est fréquemment observée au cours du typhus exanthématique.

En 1942, en Iran, ELKERTON, comme le rapporte SACHS (4), sur 1.562 sérums de typhiques, en a trouvé 386, soit une proportion de 24,7 o/o, présentant des agglutinines O pour le bacille typhique, dont le taux variait de 1/40 au 1/160.

Enfin en 1945, à l'occasion d'une publication de NEUJAN (5), cette question a fait l'objet d'une intervention de P. GIROUD (6) et d'une communication de LE CHUITON et BERGE (7) à la Société de Pathologie Exotique.

*
*
*

Il nous a paru intéressant de rapporter les résultats que nous avons obtenus en Algérie pendant l'année 1943. Des circonstances indépendantes de notre volonté nous ont obligé d'interrompre nos investigations, et ne nous permettent de rapporter qu'un nombre de cas assez restreint.

Pour chaque sérum il a été fait une séro-réaction de WEIL-FELIX et un séro-diagnostic qualitatif de la fièvre typhoïde avec les souches Ogor et Hgor suivant la technique classique de FELIX et GARDNER (1937) (les taux d'agglutination inférieurs au 1/50 n'ont pas été recherchés). Les premières séro-réactions étaient faites au moment de l'entrée du malade à l'hôpital et correspondaient au 4^e ou 5^e jour de l'affection.

Les sujets que nous avons examinés, pour la plupart indigènes Nord-Africains, se répartissent en deux groupes :

- Sujets atteints de typhus exanthématique, vaccinés antérieurement avec le vaccin T. A. B. ;
- Sujets atteints de typhus exanthématique n'ayant jamais reçu de vaccination T. A. B.

Les résultats concernant le premier groupe figurent dans le tableau I.

La lecture de ce tableau montre que sur 11 sujets, 7 possédaient dans leur sérum des agglutinines typhoïdiques.

Le taux de l'agglutination était suffisamment élevé pour l'un d'entre eux (obs. 4) pour laisser un doute sur l'affection en cause, si le contexte clinique et la notion d'épidémicité n'avaient permis d'établir en toute certitude un diagnostic de typhus.

Pour la plupart de ces cas, la vaccination par le vaccin T. A. B. était relativement récente, remontant de 6 mois à 1 an. Quelques-uns avaient été vaccinés de nombreuses fois.

Si pour certains (obs. 1 et 4) nos examens n'ont pas été assez précoces pour déterminer si les agglutinines que nous avons constatées existaient déjà dans le sérum, pour d'autres nous avons pu assister soit à leur apparition (obs. 3) soit à leur augmentation (obs. 2).

L'agglutinine II a toujours accompagné l'agglutinine O sauf dans 2 cas (obs. 5 et 6) où elle existait seule à un taux très bas.

Enfin, nous n'avons observé qu'une seule fois une agglutination isolée pour le b. paratyphique B (obs. 11, agglutinine II).

Les résultats du 2^e groupe figurent dans le tableau II. Ils concernent de jeunes recrues indigènes, d'origine rurale, arrivés depuis peu au régiment et n'ayant jamais reçu d'injection de vaccin T. A. B.

TABLEAU I

*Sujets vaccinés antérieurement au T. A. B.,
atteints de typhus exanthématique.*

N°	Noms	Dates	Ogoi	Hgoi	A	B	X ₁₀	Remarques
1	LOP...	10/4/43	200	400	0	0	100	
		14/4/43	100	100	0	0	3.200	
		30/4/43	100	100	0	0	3.200	
2	TEL...	14/4/43	50	100	0	0	0	
		15/4/43	50	100	0	0	100	
		18/4/43	100	200	0	0	400	
3	DRI...	14/4/43	0	0	0	0	0	
		15/4/43	100	100	0	0	0	
		16/4/43	100	50	0	0	50	
		18/4/43	100	50	0	0	100	
		29/4/43	50	50	0	0	1.600	
4	AZR...	30/4/43	400	200	0	0	200	Le W.-F. pratiqué ultérieurement était positif au 1/1.600.
		1/5/43	400	100	0	0	200	
5	DJU...	7/4/43	0	50	0	0	800	
		10/4/43	0	0	0	0	1.600	
6	DIA...	26/5/43	0	50	0	0	0	Cas mortel. Le W.-F. pratiqué seul ultérieurement était positif au 1/200.
7	RI...	23/4/43	0	0	0	0	1.600	
8	LLE...	24/4/43	0	0	0	0	0	Cas mortel.
		26/4/43	0	0	0	0	0	
		27/4/43	0	0	0	0	300	
9	RAY...	27/4/43	0	0	0	0	0	
		30/4/43	0	0	0	0	200	
10	LEV...	18/5/43	0	0	0	0	200	
11	SLA...	30/4/43	0	0	0	0	0	
		1/5/43	0	0	0	50	0	
		4/5/43	0	0	0	0	0	
		5/5/43	0	0	0	0	0	
		6/5/43	0	0	0	0	0	
		9/5/43	0	0	0	0	0	
		12/5/43	0	0	9	0	100	
		18/5/43	0	0	0	0	200	

TABLEAU II

*Sujets non vaccinés au vaccin T. A. B.,
atteints de typhus exanthématique.*

N°	Noms	Dates	Ogo1	Hgo1	A	B	X ₄₉	Remarques
12	ABA...	8/4/43	0	0	0	0	50	
		10/4/43	0	0	0	0	50	
		11/4/43	0	0	0	0	200	
13	ADI...	8/4/43	0	0	0	0	1.600	
14	MEK...	20/4/43	0	0	0	0	3.200	
15	BOU...	20/4/43	0	0	0	0	800	
16	GOU...	20/4/43	0	0	0	0	200	
17	OUZ...	20/4/43	0	0	0	0	0	
18	GUE...	22/4/43	0	0	0	0	1.600	
		24/4/43	0	0	0	0	0	
		28/4/43	0	0	0	0	200	
19	SIA...	27/4/43	0	0	0	0	100	
		30/4/43	0	0	0	0	1.600	
		6/5/43	0	0	0	0	0	
20	BEL...	8/5/43	0	0	0	0	100	
		22/4/43	0	0	0	0	50	
		23/4/43	0	0	0	0	50	
21	KOU...	24/4/43	0	0	0	0	50	
		26/4/43	0	0	0	0	50	
		28/4/43	50	50	0	0	200	
		29/4/43	100	100	0	0	400	
		1/5/43	50	50	0	0	1.600	
		3/5/43	0	0	0	0	0	
		4/5/43	100	200	0	0	0	
22	BOK...	5/5/43	0	0	0	0	0	
		9/5/43	0	0	0	0	1.600	

Deux sujets seulement (obs. 11 et 22) ont présenté une agglutination O et H positive pour le bacille typhique. Ces agglutinines n'ont d'ailleurs été constatées que d'une façon transitoire.

La comparaison de ces deux groupes de résultats souligne la fréquence des agglutinines O et H dans le sérum des sujets vaccinés au T. A. B. atteints de typhus exanthématique. Elle confirme donc l'hypothèse qui interprète ces agglutinines comme une réaction par la pyrexie des agglutinines vaccinales.

Nous ne croyons pas qu'il s'agisse, comme le pense L. BRUMPT (8) dans des cas analogues, d'infection mixte par bacille typhique et rickettsies, car les hémocultures faites chez la plupart de nos malades sont demeurées stériles et l'allure clinique de leur affection a toujours été celle d'un typhus classique.

-D'autre part la recherche de la séro-agglutination a été faite à une période où d'habitude les agglutinines dues à la dothiéntérie n'existent pas; de plus les séro-réactions faites en série ont montré

soit la persistance d'un même taux d'agglutination, soit sa diminution mais jamais son augmentation.

Il semble donc bien s'agir d'une agglutination anamnétique, déjà observée par de nombreux auteurs.

G. MARIANI l'avait observée chez des sujets qui avaient été immunisés contre les fièvres typhoïde et paratyphoïdes.

Les malades de LIEUTER étaient pour la plupart vaccinés ou avaient eu une fièvre typhoïde antérieure.

Récemment TULASHI (9) concluait que des maladies autres que la fièvre typhoïde étaient susceptibles de provoquer chez un sujet antérieurement vacciné une élévation considérable des agglutinines typhoïdiques.

Expérimentalement P. WAHL (10) a montré que le taux des agglutinines typhoïdiques chez le lapin vacciné pouvait être augmenté par l'injection de produits non spécifiques, à condition que ces anticorps soient présents dans la circulation au moment de l'injection.

Il est admis que le typhus est une maladie qui augmente toutes les agglutinines en général (BRAUN, 1919). Pour certains la réaction de WEIL-FELIX ne serait même due qu'à un renforcement des agglutinines anti-*Proteus* existant normalement dans 10 à 12 o/o des sérums normaux aux titres de 1/25 au 1/50 (BRAUN). Il est donc logique de retrouver une augmentation des agglutinines typhoïdiques chez d'anciens vaccinés.

La présence des agglutinines O et H dans le sérum des sujets non vaccinés peut s'expliquer soit par une atteinte antérieure de fièvre typhoïde méconnue (*), soit par une augmentation des agglutinines naturelles existant dans quelques sérums normaux (BURGI, 1907 ; GIBSON, 1930). Ces agglutinines existent généralement à un titre assez bas, inférieur à celui servant de point de départ de la séro-agglutination diagnostique.

TOPLEY et WILSON (11) rapportent à ce sujet de nombreuses observations :

C'est ainsi que TIMMERMAN (1930) a mis en évidence la présence d'agglutinines O et H dans le sérum de sujets normaux non vaccinés. Ces résultats furent confirmés par les travaux de GARDNER et STUBINGTON (1932), de ROSHER et FIELDEN (1932).

Ces agglutinines naturelles sont de fréquence variable suivant les contrées : MORGAN au Soudan (1932), ALVES en Rhodésie (1934), GREGORY et NANCY ATKINSON en Victoria (1938) (12). H. FLOCH et P. DE LAJUDIE (13) en Guyane Française, constatent, que sur

(*) Les sérums examinés par ELKERTON avaient été prélevés dans population non vaccinée, mais où les affections typhoïdes étaient très fréquentes.

1.747 sérums, 9,4 o/o agglutinaient l'antigène O du bacille typhique au moins au 1/50 et 6,4 o/o agglutinaient l'antigène H au même titre.

*
*

Nous avons pu observer la présence d'agglutinines typhoidiques O et H au cours de quelques cas de typhus murin et de fièvre boutonneuse.

OBS. 23. — DOU..., typhus murin (avait reçu une injection de vaccin mixte le 29 mars 1943).

16 avril 1943 : Ogoi = 1/1.600 ; A = 1/1.600 ; B = 1/1.600 ; OX₁₉ = 1/3.200.

22 avril 1943 : Ogoi = 1/400 ; A et B négatifs ; OX₁₉ = 1/3.200.

Les agglutinations avec Hgoi n'ont pas été faites.

OBS. 24. — HAB..., typhus murin (avait reçu une injection de vaccin mixte le 29 mars 1943).

14 avril 1943 : Ogoi = 1/800 ; A et B négatifs ; OX₁₉ = 1/100.

22 avril 1943 : Ogoi = 1/400 ; A et B négatifs ; OX₁₉ = 1/800.

Les agglutinations avec Hgoi n'ont pas été faites.

OBS. 25. — BEN..., typhus murin (sujet non vacciné au T. A. B.).

28 avril 1943 : Ogoi et Hgoi = 1/50 A et B = négatifs, OX₁₉ = 1/200.

30 avril 1943 : Ogoi, Hgoi, A et B = négatifs ; OX₁₉ = 1/400.

OBS. 26. — MEN..., typhus murin (sujet non vacciné au T. A. B.).

18 mai 1943 : Ogoi = négatif, Hgoi = 1/50, A et B = négatifs, OX₁₉ = 1/200.

OBS. 27. — CAR..., fièvre boutonneuse.

30 avril 1943 : Ogoi, Hgoi, A, B, OX₁₉ = négatifs.

2 mai 1943 : Ogoi, Hgoi, A, B, OX₁₉ = négatifs.

11 mai 1943 : Ogoi, Hgoi, A, B, = négatifs ; OX₁₉ = 1/100.

OBS. 28. — RED..., fièvre boutonneuse.

13 avril 1943 : Ogoi = négatif ; Hgoi = 1/400, A, B et OX₁₉ = négatifs.

16 avril 1943 : Ogoi, Hgoi, A, B, OX₁₉ = négatifs.

23 avril 1943 : Ogoi = 1/50, Hgoi = 1/400, A et B = négatifs ; OX₁₉ = négatifs, OX₂ = 1/400.

Les observations 23 et 24 sont assez intéressantes. Il s'agissait de deux jeunes soldats n'ayant reçu qu'une injection de vaccin T. A. B. et les jours suivants une injection de vaccin antirickettsies vivant de BLANC. Ces deux sujets ont fait un typhus murin vaccinal. Les séro-agglutinations faites au moment de leur hospitalisation ont montré une agglutination O très marquée (1/1.600 et 1/800, l'agglutination H n'a pu être faite) qui a baissé les jours suivants. De tels taux n'ont jamais été constatés après une seule injection de vaccin. Doit-on attribuer cette augmentation considérable des agglutinines à l'action de la pyrexie typhique sur un organisme

encore sous l'influence du contact très récent d'un antigène vaccinal.

Enfin pour les deux malades atteints de fièvre boutonneuse, tous deux vaccinés antérieurement, l'un d'entre eux seulement a montré la présence d'agglutinine O à bas titre et d'agglutinine H à un taux assez élevé mais transitoire. Là encore, l'action de la maladie, comme le pensent LE CHUITON et BERGE peut expliquer cette agglutination anamnétique.

..

Le typhus entraînant une augmentation des agglutinines typhoïdiques, il était intéressant de voir l'action de la fièvre typhoïde sur la réaction de WEIL-FELIX. Nous n'avons pu la vérifier que dans 2 cas de fièvre typhoïde confirmée par hémoculture.

OBS. 29. — KOU... (hémoculture positive à B. typhique).

7 avril 1943 : Ogoi = 1/200, Hgoi = 1/200, A, B, OX₁₉ = négatifs.

8 avril 1943 : Ogoi = 1/800, Hgoi = 1/1.600, A et B = négatifs, OX₁₉ = 1/50.

14 avril 1943 : Ogoi = 1/800, Hgoi = 1/1.600, A = négatif, B = 1/200, OX₁₉ = négatifs.

OBS. 30. — BUT (hémoculture positive à B. typhique).

15 avril 1943 : Ogoi = 1/100, Hgoi = 1/200, A = négatif, B = 1/100, OX₁₉ = 1/50.

29 avril 1943 : Ogoi = 1/200, Hgoi = 1/400, A et B = négatifs, OX₁₉ = 1/200.

18 mai 1943 : Ogoi = 1/200 ; Hgoi = 1/400, A et B = négatifs ; OX₁₉ = 1/50.

Ces deux malades n'avaient jamais été atteints de typhus exanthématique apparent. Cependant, si pour l'un d'entre eux le taux de 1/50 ne pouvait guère prêter à confusion, le titre de 1/200 atteint par l'autre était dans les limites admises généralement comme ayant une valeur diagnostique.

Cette positivité de la réaction de WEIL-FELIX est, elle aussi, connue depuis longtemps.

DUNAN, dans sa thèse, rapporte qu'il a trouvé assez souvent des réactions de WEIL-FELIX positives au 1/100 dans les fièvres typhoïdes, cependant la proportion en est faible.

Pour SAMPIETRO, sur 22 fièvres typhoïdes à réaction de WIDAL positive, 3 donnèrent une réaction de WEIL-FELIX positive au 1/20, 1/100 et 1/200.

Déjà, en 1918, MUELENS et STROGANOF avaient déjà trouvé le WEIL-FELIX positif au cours de quelques cas de fièvre typhoïde.

Nos observations sont trop peu nombreuses, pour permettre de donner des conclusions ; cependant il semble bien que l'action de

la pyrexie due au bacille typhique pourrait dans ces cas être invoquée pour expliquer une augmentation des agglutinines pour le *Proteus* soit créés par une atteinte antérieure passée inaperçue, soit existant naturellement dans certains sérums normaux.

*
*
*

En résumé, il est de constatation assez fréquente d'observer dans le sérum de sujets atteints de typhus exanthématique, de typhus murin et de fièvre boutonneuse, des agglutinines actives contre le bacille typhique.

Ces agglutinines sont du type O et du type H. Elles sont le plus souvent observées dans le sérum de sujets antérieurement vaccinés par le vaccin T. A. B.

Elles peuvent être alors considérées comme dues à une réactivation par la pyrexie causée par le typhus, d'agglutinines vaccinales.

Chez les sujets non antérieurement vaccinés, il peut s'agir d'agglutinines soit naturelle existant normalement dans le sérum, soit consécutives à une affection typhoïde antérieure, méconnue ou avérée.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUNAN (J.). — Au sujet de l'exanthème infectieux méditerranéen, appelé aussi fièvre exanthématique du Littoral. *Thèse Médecine*, Marseille, 1928.
2. LIEUTIER (J.). — La séro-réaction de WEIL-FÉLIX au cours de l'épidémie de typhus exanthématique de mars 1942 à Marseille. *Thèse Médecine*, Marseille, 1943.
3. MARIANI (G.). — Sur la sérologie du typhus exanthématique. *Ztschr. Hyg. Infekr.*, CXXVI, 1^{re}-2 septembre 1943, 100, 109.
4. SACHS (A.). — Typhus fever in Iran and Iraq, 1942-1943 ; A report on 2.859 cases. *J. of the Roy. Army Medical Corps*, LXXXVI, 1946.
5. NEUJAN. — Enquête sur une épidémie de typhus exanthématique. *Recueil de travaux des Sciences Médicales du Congo Belge*, janvier 1944.
6. GIROUD (P.). — *Société de Pathologie Exotique*, Séance du 14 mars 1945.
7. LE CHUITON et BERGE. — A propos de la présence d'agglutinines anti-Eberth, para A et para B dans le sérum de sujets vaccinés au T. A. B., atteints de typhus murin nautique. *Société de Pathologie Exotique*, séance du 5 mai 1945.
8. BRUMPT (L.). — L'hémo-agglutination rapide appliquée au dépistage du typhus exanthématique. *Société de Pathologie Exotique*, XXXVI, 1943, 175.
9. TULASNE (R.). — Étude des précipitines de la fièvre typhoïde à l'aide d'antigènes purifiés. *Revue d'Immunologie*, V, 1939, 299.
10. WAHL (P.). — Action des substances non spécifiques sur le taux des

- anticorps (agglutinines). *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1938, **61**, 415.
11. TOPLEY and WILSON. — *The principles of Bacteriology and Immunity*, London, 1936, 1205-1214.
12. GREGORY (T. S.) and NANCY ATKINSON. — An investigation of the normal agglutinins for typhoid and paratyphoid bacilli in human sera in Victoria, and the interpretation of the Widal test. *Journal of Hygiene*, 1938, **38**, 566.
13. FLOCH (H.) et LAJUDIE (P. DE). — L'endémo-épidémie typhoïdique en Guyane Française. Sur le niveau moyen des agglutinines naturelles. I. *P. de la Guyane et du Territoire de l'Inini*. Publication n° 105, 1945.

**A PROPOS D'UN CAS DE RÉCURRENTÉ
HISPANO-AFRICAIN IMPORTÉ A DAKAR
TRANSMISSION DE *SPIROCHÆTA HISPANICA*
PAR L'ORNITHODORE ET PAR LE POU**

Par H. BOIRON, R. KOERBER et Mlle B. CARRONNIER (*)

Au cours de l'année 1945, un certain nombre de cas de fièvre récurrente mondiale ont été diagnostiqués à Dakar; il s'agissait de sujets rapatriés d'Afrique du Nord, récemment débarqués et hébergés au camp de Tiaroye situé à une quinzaine de kilomètres de Dakar. La présence de nombreux spirochètes dans le sang des malades, jointe à la notion d'épidémicité, a permis le plus souvent de porter facilement et rapidement le diagnostic de récurrente à poux. Mais la récurrente hispano-africaine sévit également au Maroc. Le cas clinique d'un tirailleur, appartenant à un contingent touché par la récurrente épidémique, a posé un problème délicat et seule l'inoculation des humeurs du malade à l'animal sensible a permis de rapporter l'affection à sa véritable cause.

Le 20 août 1945, le médecin du camp nous adresse le tirailleur F. Ce malade a contracté deux mois plus tôt, en Afrique du Nord, une fièvre récurrente (dont la nature n'est pas précisée) traitée par le novarsénobenzol et compliquée de paraplégie; rapatrié au cours de la période de régression des troubles, il présente le 18 août 1945, peu après son arrivée, un accès de fièvre; son médecin constate à l'examen du sang la présence de rares spirochètes et institue aussitôt un traitement combiné, arsaminol et bévitine.

Nous n'avons aucune précision sur les signes présentés par F. lors de sa première atteinte au Maroc; nous ne savons pas si son sang contenait de nombreux spirochètes; seule nous est connue la

(*) Séance du 8 janvier 1947.

notion d'un traitement par le novar et d'une paraplégie apparue trois semaines environ après le début de la maladie, mais F. nous signale qu'il fut le seul de son cantonnement à tomber malade à ce moment-là. Absence de bouffée épidémique dans l'unité à laquelle appartenait le tirailleur, paraplégie : ces deux notions nous orientent de préférence vers l'hypothèse d'une spirochétose hispano-marocaine, mais, en l'absence de renseignements précis, nous ne pouvons rejeter absolument l'hypothèse d'une récurrente à poux.

L'affection actuelle pose un nouveau problème : après avoir présenté en Afrique du Nord une fièvre que nous supposons être du type hispano-marocain, le malade ne pourrait-il, au même titre que ses camarades arrivés par le même bateau que lui, avoir été infecté secondairement par le pou et présenter actuellement une forme épidémique ? s'agit-il au contraire d'une rechute de récurrente à poux ? ne sommes-nous pas plutôt en présence d'une rechute de récurrente hispano-marocaine ? Ajoutons que l'arrivée très récente du tirailleur F. à Dakar nous fait éliminer l'hypothèse d'une récurrente à spirochètes de DUTTON, maladie endémique au Sénégal, mais non signalée au Maroc (BALTAZARD a bien isolé d'*ornithodores* recueillis dans le Sud-Marocain un spirochète type *duttoni*, mais il n'a pas observé de cas humain). En raison de la rareté des spirochètes dans le sang périphérique, du fait des signes mineurs présentés actuellement par le malade (fièvre peu élevée, céphalée légère, foie normal, absence d'ictère, séquelles paralytiques) nous pensons pouvoir rattacher les troubles actuels à un retour offensif de *Spirochæta hispanica* et cela malgré la notion de la bouffée épidémique apparue dans le contingent au cours du voyage Casablanca-Dakar et à l'arrivée de Dakar.

Le 20 août 1945, l'examen direct du sang est négatif ; un échantillon de sang est prélevé par ponction veineuse, 4 cm³ sont inoculés immédiatement au cobaye 1, 1/4 de centimètre cube à 2 souris blanches 2 et 3. La ponction lombaire ramène un liquide clair contenant 300 éléments par millimètre cube et 0 g. 85 d'albumine au litre ; la recherche des spirochètes est négative ; 2 cm³ de ce liquide céphalo-rachidien sont injectés dans le péritoine du cobaye 4, 1/4 de centimètre cube à chacune des souris 5 et 6. Les deux cobayes s'infectent, le premier inoculé avec le sang fait une infection légère, l'incubation est de 13 jours, des spirochètes sont mis en évidence dans le sang de l'animal les 14^e et 15^e jours, puis après un intervalle de 11 jours, à nouveau le 27^e jour ; par la suite les examens pratiqués chaque jour jusqu'au 72^e jour demeurent négatifs ; ces spirochètes ne sont pas très nombreux, leur nombre n'a jamais dépassé en effet un par champ (immersion ; oculaire 4, objectif 1/15). Le cobaye 4 inoculé avec le liquide céphalo-rachidien fait au contraire une mala-

die importante ; la période d'incubation est de 7 jours, les spirochètes apparaissent les 8^e et 9^e jours, puis après un intervalle silencieux de 4 jours, sont retrouvés nombreux chaque jour du 14^e au 26^e ; les examens poursuivis tous les jours du 27^e au 56^e jour demeurent constamment négatifs. Les inoculations à la souris, pratiquées tant avec le liquide rachidien qu'avec le sang, demeurent négatives pendant les 70 jours de l'observation.

Nous avons réussi à entretenir le spirochète en culture ; après divers essais, nous avons adopté le milieu proposé par TALICE et SERRACO (sérum pur de lapin en anaérobiose) ; ce procédé nous a permis d'effectuer sans difficulté 17 repiquages à partir d'un sang de cobaye et d'un sang de singe, riches en spirochètes ; puis nous avons volontairement abandonné l'entretien de la souche sur milieu de culture. Dans ce milieu le spirochète conserve sa virulence puisque nous avons pu infecter un singe (*Patas* 24) par l'inoculation intrapéritonéale de 2 cm³ 5 de la 9^e sub-culture.

Les passages s'effectuent facilement. Les singes se montrent très sensibles ; 8 singes ont été inoculés soit avec du cerveau de cobaye (1 cynocéphale et 1 *Patas*), soit avec une culture de spirochètes (1 *Patas*), soit avec un broyat de poux (2 cynocéphales, 1 callitriche et 1 *Patas*), soit enfin par piqûres d'ornithodores (1 callitriche) ; l'incubation a été de 4 à 8 jours ; les animaux ont présenté une fois 3 accès et 7 fois 2 (deux animaux sont morts au cours du deuxième accès) ; les intervalles entre les accès se sont étendus de 3 à 11 jours ; enfin le nombre des spirochètes observés dans le sang, au cours de l'accès, s'est toujours montré très élevé au moins une fois (10 et souvent plus de 50 spirochètes par champ sur la goutte épaisse). Les cobayes font chaque fois une infection intense avec 3 accès en moyenne. Les souris inoculées avec le sang ou le cerveau des cobayes infectés font une infection d'intensité moyenne et généralement deux récurrences, les souris sont donc sensibles au virus ; si les souris du premier passage n'ont pas fait d'infection apparente, peut-être cela tient-il à ce que les spirochètes étaient très rares dans le sang et le liquide céphalo-rachidien du malade (moins de 1 pour 1/4 cm³) ou que leur virulence était affaiblie par l'arsaminol injecté au patient les jours précédents et le matin même des prélèvements ; les cobayes inoculés avec de plus fortes doses et peut-être plus sensibles se sont infectés ; notons toutefois l'infection minime du cobaye i.

De toute façon l'infection habituelle importante du cobaye nous permet d'affirmer que nous sommes bien en présence d'une atteinte de fièvre récurrente hispano-africaine. Déjà en 1937, DURIEUX, ARQUIÉ et CARRIÈRE avaient signalé à Dakar un cas de récurrente hispano-africaine importé d'Afrique du Nord, ces auteurs s'ap-

puyant sur la présence au Sénégal d'*Ornithodoros erraticus*, arthropode transmetteur de *Spirochæta hispanica*, concluaient : « En raison des relations constantes qui existent entre l'Afrique du Nord et l'Afrique Occidentale Française, il est possible que la fièvre récurrente hispano-africaine vienne un jour s'implanter au Sénégal ». Cette éventualité est toujours à envisager.

*
**

Après les recherches très nombreuses effectuées tant en Afrique du Nord qu'en Espagne sur *Spirochæta hispanica*, nous n'avons pas la prétention de vouloir contrôler, par l'étude d'une souche isolée, les travaux de savants estimés. Mais il est un problème qui a retenu plus spécialement notre attention, celui de la transmission de *Spirochæta hispanica*, car les opinions des chercheurs qui ont étudié cette question ne concordent pas. A la suite de travaux effectués en Espagne, SADI DE BUEN conclut en 1926 que l'ornithodore transmet le spirochète de la fièvre récurrente espagnole tandis que la maladie ne paraît pas être transmise par les poux ; des poux étudiés du 6^e au 10^e jour qui suit le repas infectant ne montrent pas de spirochète visible, leur broyat inoculé au rat blanc ne confère pas la maladie à l'animal. NICOLLE et ANDERSON reprenant les expériences de SADI DE BUEN confirment la transmission du spirochète hispano-africain par l'ornithodore et réussissent également sa transmission par l'intermédiaire du pou ; voici les conclusions de leurs expériences sur la transmission par le pou :

« 1^o Disparition en quelques heures des spirochètes, ingérés par le pou avec le sang.

2^o Résultat négatif des recherches faites ultérieurement pour les retrouver et pour déceler la présence de spirochètes nouveaux. Nos examens ont porté sur des poux infectés depuis 6 à 14 jours.

3^o En contradiction apparente avec ces résultats négatifs, constatation de la virulence pour le singe des poux de 8 à 9 jours. Virulence non prouvée mais probable des poux de 6 et 7 jours. La virulence disparaît et devient inconstante chez les poux de 10 jours.

4^o Les poux de 8 et 9 jours, virulents lorsqu'on les inocule broyés, se montrent incapables cependant de transmettre par leurs piqûres les spirochètes infectieux qu'ils portent. »

Au contraire, BRUMPT ne réussit pas à transmettre la récurrente espagnole par l'inoculation à l'homme de poux infectieux. TALICE reprend en 1929 ces expériences, il étudie divers lots de poux qui ont pu s'infecter 3 à 12 jours plus tôt ; l'examen à l'ultramicroscope des poux triturés dans l'eau physiologique se révèle constamment négatif ; l'inoculation de diverses émulsions à 12 hommes, 13 sou-

ris, 7 rats, 1 singe demeure négative ; dans un cas, un homme inoculé par voies intradermique et conjonctivale « avec une émulsion de poux dont le dernier repas infectant datait de 7 jours, fit un accès fébrile modéré... après 11 jours d'incubation ; dans le sang examiné le 18^e jour on constata la présence de tréponèmes typiques sur l'un des frottis en goutte épaisse coloré par le Giemsa... Il n'a pas été possible d'inoculer des animaux de laboratoire ou d'infecter des *Ornithodoros* neufs avec le sang du malade ». Et TALICE, après avoir fait remarquer d'ailleurs que, dans ses expériences, une des conditions nécessaires n'a pas été réalisée puisque « les poux ont toujours été nourris sur des malades dont le sang était assez pauvre en spirochètes » conclut que « la transmission de *Treponema hispanicum* par les poux n'est pas un fait général, facile à démontrer expérimentalement comme pour les autres invertébrés ». Enfin en 1933, ANDRÉ SERGENT découvre un nouvel agent de transmission naturelle de la récurrente hispano-africaine, la tique du chien et il réalise la transmission de *Spirochæta hispanica* par cet acararien tandis que BLANC et ses collaborateurs mettent en évidence la présence chez le pou de l'écureuil de Gétulie d'un virus récurrent, type hispano-africain, pathogène pour l'homme et le cobaye.

Nous avons réalisé deux essais de transmission, le premier avec l'ornithodore et le pou, le second avec le pou seulement ; nous n'avons pas tenté la transmission par la tique du chien.

Première expérience. — Le 22 septembre 1946, le *patas* 25 est inoculé avec les organes d'une souris infectée ; il présente des spirochètes à l'examen direct du sang du 26 septembre au 1^{er} octobre, du 7 au 10 octobre, enfin le 21 octobre. Le 27 septembre, l'examen du sang (goutte épaisse) du *patas* montre 6 spirochètes par champ ; 11 nymphes d'*Ornithodoros erraticus* sont placées sur l'animal, elles se gorgent rapidement et bien. Le même jour, 400 poux sont recueillis par des malades de l'hôpital indigène admis pour maladie non fébrile (il n'y a ni récurrente épidémique, ni récurrente hispano-africaine, à Dakar) ; 50 poux utilisés comme témoins de non-infection naturelle sont broyés en eau physiologique et inoculés dans le péritoine du cynocéphale 37 (cet animal, mis en observation pendant 30 jours, ne présentera aucune élévation thermique et son sang examiné quotidiennement ne révélera jamais la présence de spirochètes) ; les 350 poux restants sont nourris sur le *Patas* 25, ils font 1 repas le 27 : 6 spirochètes par champ dans le sang du *Patas* ; 2 repas le 28 : plus de 10 spirochètes par champ dans le sang du *Patas* ; 1 repas le 29 : plus de 20 spirochètes par champ dans le sang du *Patas* ; 2 repas le 30 : plus de 10 spirochètes par champ dans le sang du *Patas* ; 1 repas le 1^{er} octobre : 5 spirochètes par champ dans le sang du *Patas* ; puis les poux sont nourris du 2 au 8 octobre sur un callitriche neuf qui sera mis en observation 30 jours et ne s'infectera pas. Les poux sont répartis en trois lots ; un premier lot est broyé en eau physiologique le 5 octobre (8 jours après le premier repas infectant et 4 jours après le dernier, l'examen de l'émulsion à l'ultra-microscope demeure négatif, cette émulsion est inoculée

dans le péritoine du *Patas* 26 ; les mêmes opérations sont pratiquées le 6 et le 7 avec les deux autres lots qui ne montrent pas non plus de spirochètes visible. Le *Patas* 26 présente des spirochètes dans le sang à compter du 11 octobre, 6 jours après la première inoculation. Quant aux 11 ornithodores gorgés le 27 septembre sur le singe infecté, ils sont placés, le 25 octobre, 7 d'entre eux sur le callitriche neuf 14 qui est positif à compter du 1^{er} novembre, les 4 derniers sur une souris blanche neuve qui est positive à compter du 31 octobre.

Nous avons donc réussi à infecter le singe par l'intermédiaire du pou, le singe et la souris avec l'aide de l'ornithodore. Cette expérience prouve qu'il s'agit bien d'une souche de *Spirochaeta hispanica* ; en outre elle démontre l'innocuité, pour le singe, des piqûres de poux. Pour confirmer ce premier essai, nous avons décidé de reprendre l'expérience et de la réaliser plus complète.

Deuxième expérience. — Le *Patas* 26, infecté les 5, 6 et 7 octobre 1946 par l'inoculation intrapéritonéale d'un broyat de poux, est positif à compter du 11 octobre ; son sang contient 8 spirochètes par champ le 13 ; ce même jour nous recueillons à l'Hôpital indigène 200 poux :

24 sont inoculés à un singe neuf et à une souris blanche ; ils ne déterminent aucun trouble ce qui démontre l'absence d'infection naturelle des poux.

Les 176 poux restants sont nourris sur le *Patas* 26, ils s'alimentent bien ; 1 heure après le repas infectant, un pou broyé est examiné à l'ultra-microscope, il contient de nombreux spirochètes immobiles ; 12 heures après le repas, les spirochètes ont complètement disparu. A compter du 14 octobre, les poux sont nourris deux fois par jour sur un homme qui demeurera indemne. Également à partir de cette date, chaque jour, un certain nombre de poux sont broyés dans 0,5 cm³ d'eau physiologique ; 2 souris blanches reçoivent chacune dans le péritoine 2/10 cm³ de l'émulsion, le 1/10 cm³ restant étant utilisé pour l'examen sur fond noir.

Voici les résultats obtenus. Les souris inoculées avec les broyats de poux des 2^e, 3^e, 4^e, 11^e, 13^e, 21^e et 22^e jours demeurent indemnes, au contraire celles inoculées avec les broyats de poux les 5^e, 6^e, 7^e, 8^e, 9^e, 10^e, 12^e, 14^e, 15^e, 16^e, 17^e, 18^e, 19^e, 20^e, 23^e et 24^e jours s'infectent après une incubation de 2 à 6 jours et font une infection d'intensité moyenne mais prolongée avec chacune 3 à 4 accès. 2 singes neufs sont inoculés également ; le callitriche 15 reçoit le 29 octobre (16 jours après leur repas infectant) un broyat de 10 poux, en injection intrapéritonéale ; après une incubation de 6 jours, il fait une infection importante caractérisée par 3 accès et certain jour de nombreux spirochètes dans le sang (plus de 10 par champ sur la goutte épaisse) ; le cynocéphale 60 est inoculé le 1^{er} novembre avec un broyat de 6 poux infectés depuis 19 jours, son infection commence le 6 (5 jours d'incubation), le nombre de spirochètes atteint un moment 50 par champ, l'animal meurt au cours du 2^e accès. L'examen direct sur fond noir a été pratiqué tous les jours ; à compter du 14^e jour, un frottis a été également réalisé et examiné après coloration par le May Grünwald-Giemsa ; les 11 premiers jours la recherche des spirochètes s'est révélée infructueuse, mais le 12^e jour nous avons noté, pour la première fois, la présence de quelques fins corps spiralés mobiles présentant des ondulations et des mouvements en vrille, le 13^e jour l'examen est demeuré négatif, le 14^e jour nous avons aperçu

TABLEAU I

Date	Jour	Nombre des poux vivants	Nombre des poux nourris	Nombre de repas	Nombre de poux broyés	Examen direct des poux broyés		Animaux inoculés avec le broyat des poux	Résultat des inocu- lations
13/10	1 ^{er}	176	176 sur palas 26 infecté (8 spirochètes par champ)	1	1	Nombreux spir. immo- biles 1 h. après repas 0 après 12 h.			
14/10	2 ^e	153	151 sur homme sain	2	3	0		2 souris	Négatif
15/10	3 ^e	120	117 »	2	3	0		2 souris	Négatif
16/10	4 ^e	112	110 »	2	2	0		2 souris	Négatif
17/10	5 ^e	105	103 »	2	2	0		2 souris	Positif
18/10	6 ^e	101	99 »	2	2	0		2 souris	Positif
19/10	7 ^e	96	94 »	2	2	0		2 souris	Positif
20/10	8 ^e	92	90 »	2	2	0		2 souris	Positif
21/10	9 ^e	85	83 »	2	2	0		2 souris	Positif
22/10	10 ^e	80	78 »	2	2	0		2 souris	Positif
23/10	11 ^e	75	73 »	2	2	0		2 souris	Négatif
24/10	12 ^e	73	71 »	2	2	+		2 souris	Positif
25/10	13 ^e	71	69 »	2	2	0		2 souris	Négatif
26/10	14 ^e	68	66 »	2	2	+		2 souris	Positif
27/10	15 ^e	64	62 »	2	2	+		2 souris	Positif
28/10	16 ^e	58	56 »	2	2	+		2 souris	Positif
29/10	17 ^e	56	46 »	2	10	+		Callitriche 15.	Positif
30/10	18 ^e	40	38 »	2	2	+		2 souris	Positif
31/10	19 ^e	33	31 »	2	2	+		2 souris	Positif
1/11	20 ^e	27	19 »	2	2	+		2 souris	Positif
2/11	21 ^e	17	15 »	2	2	+		cyno 60	Positif
3/11	22 ^e	12	10 »	2	2	0		2 souris	Négatif
4/11	23 ^e	8	5 »	2	3	0		2 souris	Négatif
5/11	24 ^e	5		2	5	+		2 souris	Positif

quelques spirochètes mobiles courts qu'est venu confirmer l'examen du frottis coloré (1 spirochète tous les 15 champs) ; les spirochètes se sont révélés de plus en plus nombreux jusqu'au 20^e jour ; les 21^e et 22^e jours pas de spirochète à l'examen direct, inoculation négative ; réapparition des parasites les 23^e et 24^e jours et à nouveau constatation de la virulence du broyat de poux. Les derniers poux vivants ont été broyés le 24^e jour, l'expérience n'a donc pu être poursuivie plus longtemps. Nous rapportons ci-dessous le diagramme de l'expérience.

Cette deuxième expérience est intéressante à plusieurs titres. La souris blanche peut, au même titre que le singe, être infectée par l'inoculation d'un broyat de poux infectieux. Au cours de cet essai de transmission, les spirochètes ingérés par le pou ont perdu rapidement leur mobilité puis ont disparu du corps du pou ; de nouveaux spirochètes ont fait leur apparition à compter du 12^e jour et les poux ont conservé des spirochètes vivants, visibles et virulents dans leur cavité générale au moins jusqu'au 24^e jour qui a suivi le repas infectant. Tous les poux ne sont pas infectieux puisque les examens des 13^e, 21^e et 22^e jours sont demeurés négatifs et que l'inoculation de ces poux n'a pas infecté l'animal sensible ; il est vraisemblable d'admettre que si les poux ne sont pas infectieux, c'est parce qu'ils n'ont pas ingéré de spirochète au cours de leur repas sur le *Patas* 26 ; ceci démontre bien l'intérêt de n'utiliser pour les repas infectants que des sujets dont le sang soit suffisamment riche en spirochètes. Dans l'expérience présente, la virulence a pu être constatée dès le 5^e jour et les spirochètes ne sont apparus que le 12^e ; mais à compter de ce jour, l'infection n'a pas pu être obtenue par l'inoculation de poux chez qui on n'avait pas trouvé de spirochète ; cette constatation plaide en faveur d'une forme virulente « pré-visible » (déjà envisagée maintes fois) ; par contre, dès le jour où les spirochètes sont mis en évidence, ils demeurent le seul support de la virulence. Enfin cette expérience confirme l'innocuité, pour l'homme comme pour le singe, de la piqure des poux infectieux.

*
*
*

En conclusion nous voulons, en rapportant un cas de fièvre récurrente hispano-africaine observé à Dakar mais importé d'Afrique du Nord, montrer que le diagnostic différentiel des diverses formes de récurrente peut quelquefois être délicat. Nous voulons en outre attirer l'attention sur la transmission de *Spirochata hispanica* par le pou ; dans les deux essais que nous avons réalisés, nous avons réussi cette transmission et au cours de la deuxième expérience nous avons pu mettre en évidence le spirochète par le simple examen microscopique ; le succès de ces expériences de transmission réside selon nous, dans la richesse du sang au cours du repas infectant. Peut-être bien la récurrente hispano-africaine demeure-t-elle endémique tout simplement parce que la rareté des spirochètes dans le

sang des malades ne permet pas, ou tout au moins ne permet qu'exceptionnellement, l'infection du pou !

Institut Pasteur de l'A. O. F.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALTAZARD (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, **30**, 1937, p. 551.
2. BLANC (G.), NOURY (M.), BALTAZARD et M^{lle} FISCHER. — *C. R. Acad. Sc.*, **197**, p. 496, séance du 16 août 1933.
3. BRUMPT (E.) cité par TALICE et SURRECO.
4. BRUMPT (E.). — *Précis de parasitologie*, 1936, 5^e édition, p. 125.
5. S. DE BUEN. — *Annales Parasitologie*, **4**, 1926, p. 185.
6. S. DE BUEN. — *Bull. Acad. Méd.*, **95**, 1926, p. 294.
7. DURIEUX (C.), ARQUIÉ (E.) et CARRIÈRE (Ch.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, **30**, 1937, p. 555.
8. NICOLLE (Ch.) et ANDERSON (Ch.). — *C. R. Acad. Sc.*, **182**, 1926, p. 1450.
9. NICOLLE (Ch.) et ANDERSON (Ch.). — *Arch. I. P. Tunis*, **15**, 1926, p. 197.
10. NICOLLE (Ch.) et ANDERSON (Ch.) avec la collaboration de MAGID RAHAL. — *Arch. I. P. Tunis*, **16**, 1927, p. 123.
11. SERGENT (A.). — *C. R. Acad. Sc.*, **197**, 1933, p. 177.
12. SERGENT (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, **28**, 1935, p. 789.
13. SERGENT (A.). — *Arch. I. P. Alger*, **61**, 1938, p. 403.
14. SERGENT (A.). — *Ann. I. P.*, **61**, 1938, p. 217.
15. TALICE (R. V.) et SURRECO (N.). — *Ann. Parasitol.*, **7**, 1929, p. 133.
16. TALICE (R. V.). — *Ann. Parasitol.*, **7**, 1929, p. 177.

PREMIERS ESSAIS DE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASÉ HUMAINE, PAR LA PENTAMIDINE EN AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE

Par G. SALEUN et J. CHASSAIN (*)

La découverte du pouvoir trypanocide des diamidines aromatiques est encore relativement récente ; cependant, la littérature médicale coloniale nous offre une abondante documentation sur cette importante question. Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître à certains de ces composés une action énergique et rapide sur les flagellés existant dans la circulation périphérique, toutefois les résultats à longue échéance sont encore assez rares.

Il semble également que les règles d'application de cette nouvelle thérapeutique soient à l'heure actuelle imprécises : dose optima du produit à injecter, voie d'introduction, nombre et rythme des injections pour une même série, renouvellement des séries : autant de questions qui méritent une étude approfondie, afin de permettre la

(*) Séance du 20 novembre 1946.

vulgarisation d'une méthode, dans la lutte antismarawak sur des foyers d'endémicité plus ou moins forte.

C'est seulement au cours du deuxième semestre 1945 que, pour la première fois, nous recevions une quantité d'un de ces composés aromatiques, fournissant ainsi la possibilité aux Services Sanitaires de l'A. E. F. de contribuer à la détermination du meilleur mode d'application de cette thérapeutique dans les zones d'infestation prospectées.

Bien que bénéficiant des nombreuses études faites dans ce domaine, nous avons sciemment considéré le Congo Français comme un terrain neuf d'expérimentation. A cet effet, plusieurs protocoles ont été établis. Ce sont les renseignements des premiers essais que nous relatons dans cette note, nous réservant par la suite de les compléter au fur et à mesure des acquisitions de nouvelles expériences.

Le produit que nous avons utilisé est la « 4-4' diamidinodiphénosyxpentane », préparée par les Laboratoires anglais MAY et BAKER, sous la dénomination de Pentamidine. L'expérimentation a été réalisée simultanément par l'Institut Pasteur de Brazzaville et par le Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie de l'A. E. F., de création récente.

Dès le mois de mars 1946, le Médecin-Commandant TRINQUIER fournissait les résultats immédiats obtenus dans le traitement de :

- 13 malades en période lymphatico-sanguine,
- 7 malades en période de réaction méningée,
- 9 malades en période méningo-encéphalitique,
- 3 malades en rechute sanguine avec liquide céphalo-rachidien normal.

Dans les essais de l'Institut Pasteur, la Pentamidine avait été utilisée par voie veineuse à la dose de 2 mg. par kilogramme de poids du malade ; la série comportait huit à dix injections, à raison d'une par jour. Mais, en cours d'expérimentation, des incidents sans conséquences graves, mais suffisamment ennuyeux, amenèrent l'auteur à modifier les doses injectées en les ramenant à :

- 1 mg. 25 par kilog de poids pour la 1^{re} injection,
- 1 mg. 75 par kilog de poids pour la 2^e injection,
- 2 mg. pour la 3^e et les suivantes.

A ces taux, le Médecin-Commandant TRINQUIER obtient une stérilisation du sang périphérique dans la totalité des cas ; toutefois, les réactions observées chez les sujets au moment de l'introduction des doses dans le système veineux superficiel prouvent que ce mode d'administration de la Pentamidine ne peut être appliqué que dans des conditions particulières de mise en observation et de surveillance étroite des malades par un personnel très averti.

L'expérimentation réalisée par le Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie a surtout pour but de rechercher l'application rationnelle du composé aromatique aux traitements effectués en brousse, dans le minimum de temps avec le maximum d'efficacité.

A cette fin, pendant une période de huit mois, s'étendant d'octobre 1945 à mai 1946, des expériences ont eu lieu dans quatre régions différentes de l'A. E. F. :

— en Oubangui-Chari, dans le Secteur de Nola (Haute Sangha) par le Médecin-Capitaine CHOUMARA ;

— au Moyen-Congo, dans la zone d'Impfondo (Likouala-Mossaka) par le Médecin-Lieutenant LALOUEL ;

— au Moyen-Congo, dans le Secteur de Dolisie (Niari) par le Médecin-Capitaine CHASSAIN ;

— au Gabon, à Libreville (Département de l'Estuaire) par le Médecin-Capitaine CORDIER.

Des instructions détaillées et très précises avaient été adressées aux Médecins pour la conduite de ces essais thérapeutiques.

A. — PENTAMIDINE INTRAVEINEUSE

Les protocoles d'expérience établis pour trois centres, en adoptant cette voie d'administration du nouveau produit, étaient les suivants :

1° A Libreville (Gabon). — Trente sujets de 15 à 45 ans devaient être retenus parmi des malades nouvellement dépistés, malades uniquement à la phase lymphatico-sanguine et n'ayant jamais été traités antérieurement.

Ces trypanosomés devaient être soumis aux séries suivantes :

une série de 8 injections, faites à jour passé, par voie intraveineuse (sauf impossibilité absolue), aux doses suivantes :

Première injection : 1 mg. par kg. de poids du malade.

Deuxième injection : 1,25 mg. par kg. de poids du malade.

Troisième et suivantes : 1,50 mg. par kg. de poids du malade.

Repos de 8 jours, puis seconde série de 8 injections au même rythme et aux mêmes doses.

2° A Impfondo (Moyen Congo). — Quarante malades de 15 à 45 ans, en période lymphatico-sanguine seulement, nouvellement dépistés, et n'ayant jamais été traités.

Première série : même protocole que pour l'expérience de Libreville.

Repos de 8 jours.

Deuxième série : 8 injections au même rythme, mais en commençant d'emblée la dose de 1,50 mg. par kg. de poids du malade, et en s'y maintenant sans augmentation.

3° A Nola (Oubangui-Chari). — Choisir des malades en période lymphatico-sanguine seulement et retenir deux lots :

a) un lot de 30 sujets nouvellement dépistés, entre 15 et 45 ans, n'ayant jamais été traités antérieurement ;

b) un lot de trente sujets, anciens trypanosomés, traités antérieurement par un trypanocide classique (arsénical, moranyl ou émétique)

résistant à ce traitement et toujours positifs dans le sang, à l'exclusion de tout malade en évolution nerveuse.

Ces 60 sujets devaient être soumis à la thérapeutique suivante :

Première série : 8 injections intraveineuses de pentamidine, à raison de 1,50 mg. par kg. de poids du malade, les injections étant faites à jour passé.

Huit jours de repos.

Puis reprise d'une deuxième série : mêmes doses, même rythme que pour la première série.

Les protocoles précédemment énoncés ne devaient être appliqués qu'en hypnose, sous la surveillance de médecins européens. Il faut reconnaître que, dans ces conditions, seul un faible pourcentage de trypanosomés devient justiciable de cette thérapeutique ; car, en région d'endémie sommeilleuse, il est matériellement impossible de retenir, dans des camps d'observation, la totalité des sujets infectés.

Il était logique de procéder à des essais thérapeutiques en itinérance. Dans ce but, deux protocoles d'expérience avaient été établis ; l'un prévoyait l'utilisation du nouveau produit par la voie veineuse, l'autre par la voie intramusculaire.

Signalons tout de suite que les traitements par la voie intraveineuse ont dû être interrompus très rapidement par suite d'accidents graves. Bien que les doses prescrites aient été minimales (première dose : 1 mg. par kg. de poids du sujet), bien que l'on se soit efforcé de s'entourer de toutes les garanties possibles en fournissant à l'opérateur des instructions précises et détaillées, des réactions brutales ont marqué les trois premières injections.

Les deux premières malades soumises au traitement firent au moment de l'injection une syncope inquiétante, mais heureusement passagère, avec retour à la normale après 30 minutes, mais persistance d'une céphalée violente, d'algies généralisées, d'une température à 40° pendant 24 heures ; passé ce délai, tous les symptômes disparaissaient.

La troisième malade présentait une symptomatologie plus alarmante : elle fit une syncope, suivie dans les 5 minutes de coma, de crises épileptiformes avec convulsions des membres (phase clonique, puis tonique), et décès 7 minutes après l'injection.

L'autopsie n'a révélé aucune lésion organique particulière, en dehors d'une aorte un peu volumineuse. Malgré les dénégations de l'opérateur, qui avait été scrupuleusement averti des précautions minutieuses d'emploi du produit, l'enquête n'a permis de rattacher ces accidents qu'à une hypothèse, malheureusement incontrôlable : à savoir une erreur dans le dosage du produit, soit en poids, soit en taux de la solution.

Ce cas mortel nous montre que, dans l'état actuel, l'administration par voie veineuse de la pentamidine réclame de la part de l'agent d'exécution une attention soutenue et des précautions qui ne peuvent être toujours observées dans les équipes itinérantes de traitement, souvent débordées par l'abondance des malades, et qui ne peuvent être placées sous la surveillance permanente d'un médecin européen.

B. — PENTAMIDINE INTRAMUSCULAIRE

Le fâcheux accident ci-dessus signalé nous a amené à ne retenir, pour les traitements ambulants, que la voie intramusculaire.

L'expérimentation en a été réalisée dans le secteur de Dolisie (Moyen-Congo).

La nouvelle thérapeutique devait être administrée à tous les malades en période lymphatico-sanguine, soit nouveaux malades dépistés au cours de la prospection, soit anciens malades traités antérieurement par les trypanocides habituels, qui, à l'occasion du contrôle, présentaient une rechute sanguine avec liquide céphalo-rachidien normal.

Deux protocoles différents ont été appliqués :

a) une série unique de 8 injections intramusculaires à raison de :

Première injection : 1 mg. par kg. de poids du malade.

Deuxième injection : 1,25 mg. par kg. de poids du malade.

Troisième et suivantes : 1,50 mg. par kg. de poids du malade.

Les injections étaient pratiquées quotidiennement.

b) une série unique de 8 injections intramusculaires, faites à jour passé, à raison de :

Première injection : 2 mg. par kg. de poids du malade.

Deuxième injection : 2,50 mg. par kg. de poids du malade.

Troisième et suivante : 3 mg. par kg. de poids du malade.

* * *

Les médecins expérimentant la pentamidine avaient également reçu les instructions générales suivantes sur son emploi :

« Produit à réserver uniquement aux malades en période lymphatico-sanguine : moins de 10 éléments au millimètre cube et un taux d'albumine normal.

Solution du produit faite extemporanément ; injection pratiquée *très lentement* ; dans le cas d'administration par voie intramusculaire, éviter le nerf sciatique.

Dose maxima (plafond) à ne jamais dépasser pour une injection, quel que soit le poids du malade :

100 mg. en intraveineuse ;

200 mg. en intramusculaire.

Tous les symptômes observés au cours du traitement devront être consignés avec précision ».

Un rappel des réactions immédiates ou tardives signalées dans la littérature médicale était mentionné.

Enfin pour les malades traités en hypnosurie, par voie intraveineuse, chaque trypanosomé devait faire l'objet d'une observation du modèle ci-après :

Le tableau suivant permet de comparer, selon les différents protocoles d'expérience, les doses totales de Pentamidine injectées à un malade de 60 kg., ainsi que la durée de la cure de traitement :

TABLEAU I

Centres d'expérimentation	Dose totale de Pentamidine	Voie d'administration	Durée du traitement
Libreville . . .	1,35 g.	I. V.	40 jours
Impfondo . . .	1,395 g.	I. V.	40 jours
Nola . . .	1,44 g.	I. V.	40 jours
Dolisie { 1 ^{er} prot. . .	0,675 g.	I. M.	8 jours
2 ^e prot. . .	1,35 g.	I. M.	16 jours

I. — Réactions observées chez les malades
soumis à la Pentamidine intraveineuse.

TABLEAU II

A. Pourcentage des réactions observées par rapport au nombre de malades traités.

Centres		Libreville	Impfondo	Nola A.T.	Nola N.T.	Total	o/o
Nombre de malades traités		44	40	35	26	145	
<i>Réactions immédiates :</i>							
Appareil cardio-vasculaire	Hypotension	2	28	2	2	28	70
	Tachycardie	2	12	2	2	12	30
	Lipothymie	—	4	—	—	4	2,6
	Syncope	1	—	1	—	2	1,3
	Refroid. extrémités . .	1	—	35	26	62	42,6
Appareil digestif	Nausées	3	8	3	4	18	12,4
	Vomissements	1	2	2	3	8	5,5
	Diarrhée	—	1	—	—	1	0,7
Appareil respiratoire	Dyspnée	—	2	—	—	2	1,3
Système nerveux	Tremblements	—	1	—	—	1	0,7
	Vertiges	—	2	—	—	2	1,3
	Coup de lumière . . .	—	1	—	—	1	0,7
	Algies { Céphalée	5	21	11	10	47	32,4
		—	3	—	—	3	2
Troubles thermiques	Hyperthermie	5	—	—	—	5	3,3
Troubles cutanés	Purité	4	1	—	—	5	3,3
	Urticaire local	—	2	—	—	2	1,3
	Urticaire général . . .	1	1	—	—	2	1,3
Troubles sécrétoires	Sueurs	—	7	—	—	7	4,6
	Sialorrhée	—	—	—	—	—	—
<i>Réactions tardives :</i>							
Poids	Amaigrissement léger .	8	7	4	2	21	14,4
	Amaigrissement important .	6	3	2	3	14	9,6
	Poids stationnaire . . .	2	17	12	6	37	25,5
	Augmentation	28	13	17	15	73	50,3
Troubles urinaires	Albumine traces	7	2	10	10	29	20
	Albumine dosable . . .	1	10	—	5	16	11
	Cylindrurie	—	—	—	—	—	—
Troubles hépatiques	Ictère	—	—	—	—	—	—

TABLEAU III

B. Fréquence des réactions locales et générales, par rapport au nombre d'injections pratiquées.

Centres		Impfondo	Nola A. T.	Nola N. T.	Total	
Nombre de malades traités		40	35	26	101	0/0
Nombre d'injections pratiquées		640	560	416	1.616	0/0
<i>Réactions immédiates :</i>						
Appareil cardio- vasculaire	Hypotension	103	560	416	1.079	66,7
	Tachycardie	16	453	326	795	49,1
	Lipothymie	4	—	—	4	0,2
	Syncope	—	1	—	1	0,06
	Refroid. extrémités	—	550	416	966	59,7
Appareil digestif	Nausées	16	15	11	42	2,5
	Vomissements	2	5	3	10	0,5
	Diarrhée	1	—	—	1	0,06
Appareil respiratoire	Dyspnée	3	—	—	3	0,1
Système nerveux	Tremblements	2	—	—	2	0,1
	Céphalée	44	53	22	116	7,3
	Vertiges	2	—	—	2	0,1
	Coup de lumière	1	—	—	1	0,06
	Algies diverses	3	—	—	3	0,1
Troubles thermiques	Hyperthermie	2	—	—	2	0,1
Troubles cutanés	Prurit	2	—	—	2	0,1
	Urticaire local	3	—	—	3	0,1
	Urticaire général	1	—	—	1	0,1
Troubles sécrétoires	Sueurs	9	—	—	9	0,3
	Sialorrhée	—	—	—	—	—
<i>Réactions tardives :</i>						
Poids	Amaigrissement léger	7	4	2	13	13
	Amaigrissement impor- tant	3	2	3	8	8
	Poids stationnaire	17	12	6	35	35
	Augmentation	13	17	15	45	45
Troubles urinaires	Albumine traces	5	29	26	60	3,7
	Albumine dosable	20	—	6	26	1,6
	Cylindrurie	—	—	—	—	—
Troubles hépatiques	Ictère	—	—	—	—	—

Nous pouvons fournir des précisions sur les réactions observées en cours de traitement, de par l'examen des feuilles d'observations détaillées. Examinons-les dans l'ordre de fréquence.

1° *Hypotension*. — Les centres de Libreville et de Nola n'ayant pas pu nous fournir les précisions suffisantes, nous ne retenons, pour l'étude de ce symptôme, que les observations du Médecin-Lieutenant LALOUEL, d'Impfondo, qui, au moyen du sphygmomètre de Tykos, a mesuré la tension artérielle avant et après chaque injection pratiquée.

Sur 622 prises de tension à l'occasion des injections intraveineuses de Pentamidine, on observe :

Maxima invariée : 302 fois, soit dans 48,5 o/o des cas.

- » variant de 0 à 10 mm. : 221 fois, soit dans 35,5 o/o des cas.
- » variant de 10 à 20 mm. : 66 fois, soit dans 10,6 o/o des cas.
- » variant de 20 à 30 mm. : 22 fois, soit dans 3,5 o/o des cas.
- » variant de 30 à 40 mm. : 10 fois, soit dans 1,6 o/o des cas.
- » variant de 40 à 50 mm. : 1 fois, soit dans 0,1 o/o des cas.

Minima invariée : 263 fois, soit dans 42,2 o/o des cas.

- » variant de 0 à 10 mm. : 213 fois, soit dans 34,2 o/o des cas.
- » variant de 10 à 20 mm. : 94 fois, soit dans 15,1 o/o des cas.
- » variant de 20 à 30 mm. : 35 fois, soit dans 5,6 o/o des cas.
- » variant de 30 à 40 mm. : 14 fois, soit dans 2,2 o/o des cas.
- » variant de 40 à 50 mm. : 3 fois, soit dans 0,4 o/o des cas.

L'examen de ces chiffres nous permet de tirer les conclusions suivantes :

a) l'injection de Pentamidine n'occasionne aucune variation de la tension artérielle dans près de la moitié des cas ;

b) dans plus d'un tiers des cas, la modification est relativement faible, ne dépassant pas 10 mm. ;

c) les variations supérieures à 10 mm. de pression sont observées dans 15,8 o/o des cas en ce qui concerne la maxima, et 23,3 o/o des cas en ce qui concerne la minima. La tension minima est donc plus affectée que la maxima par l'injection de Pentamidine.

d) LALOUEL note d'ailleurs que toute baisse de tension artérielle n'entraîne pas fatalement des troubles décelables. Il n'a pas observé de syncope vraie.

Seuls, quatre malades ont présenté des lipothymies :

OBS. 14. — Femme de 30 ans. Pas de modifications de la tension artérielle aux 5 premières injections ; à la 6^e injection, la tension artérielle passe de 110-80 à 90-40 ; la malade se plaint de céphalée violente, état nauséux, pré-syncope, qui disparaît dès la prise d'adrénaline *per os*.

OBS. 15. — Femme de 25 ans ; à la deuxième injection, la tension artérielle passe de 110-80 à 80-40 ; nausées, état lipothymique, retour à la normale 5 minutes après la prise d'adrénaline. A noter que cette même

malade a présenté des baisses de tension de l'ordre de 20 à 40 mm. à plusieurs reprises au cours des injections ultérieures, sans troubles objectifs ou subjectifs, alors que, lors des 15^e et 16^e injection, elle éprouvait une sensation de chaleur à la face, avec transpiration abondante, bien que les variations de la maxima n'aient été que de l'ordre de 10 mm. et celles de la minima de l'ordre de 5 mm.

Obs. 31. — Femme de 18 ans ; à la deuxième injection de pentamidine, la tension artérielle passe de 130-80 à 100-40. Accélération du pouls, sueurs localisées au visage, tendance lipothymique ; retour à la normale en moins de 10 minutes. A la troisième injection, la tension artérielle passe de 130-85 à 100-40. Le sujet signale des troubles de la vue (brouillard). Pouls à 150. Après 5 minutes, vue normale et pouls à 100. A la 12^e injection, on note de la transpiration et des tremblements essentiellement passagers ; LALOUEL déclare d'ailleurs qu'il s'agit d'une fille particulièrement émotive.

Obs. 36. — Femme de 30 ans ; éprouve à la 2^e injection une tendance syncopale, de l'accélération du pouls qui passe de 80 à 160 ; parallèlement, la tension artérielle passe de 115-80 à 110-40 ; l'adénaline *per os* fait revenir la pression artérielle à la normale en 10 minutes et le pouls en 15 minutes. A noter qu'à la 16^e injection, la malade fait une chute marquée de sa tension (de 130-80 à 80-40) sans le moindre trouble et que les maxima et minima redeviennent normales en 15 minutes.

Dans le protocole d'expérimentation comportant deux séries de huit injections faites à jour passé avec intervalle de repos de huit jours entre les deux cures, l'étude de l'apparition des baisses de tension supérieures à 20 mm. ne montre pas un « seuil » particulier ; dans l'ensemble, la chute peut s'observer à peu près régulièrement tout au long de la série ; mais on peut la constater aussi bien aux premières qu'aux dernières injections d'une série.

La tension artérielle prise avant chaque injection est en général, plus basse à la fin d'une cure qu'elle n'était avant le traitement. Cette diminution n'est d'ailleurs pas très importante et n'a rien qui puisse nous surprendre avec un médicament hypotenseur qui s'accumule. Toutefois l'examen des chiffres de la 8^e et de la 9^e injections (injections séparées par un intervalle de huit jours de repos) révèle que la tension artérielle remonte très rapidement : il est donc probable que l'hypotension constatée dans la moitié des cas en fin de cure totale ne doit pas persister très longtemps.

Chez un malade de LALOUEL (observation n° 6) qui, avant le traitement, présentait une hypertension marquée : Mx à 180 et Mn à 90, avec une arythmie caractérisée, la tension artérielle passe à 120-80 et se maintient à ce taux après la 4^e injection ; parallèlement, les troubles du rythme s'améliorent au cours de la cure pour disparaître complètement à la fin.

2° *Refroidissement des extrémités.* — Ce symptôme, noté par CHOUMARA à Nola, chez la presque totalité de ses malades, n'a rien d'étonnant avec un médicament nettement hypotenseur : il fait par-

tie de la symptomatologie générale observée lors d'une chute brutale de la maxima et de la minima.

3° *Tachycardie*. — Constatée dans près de la moitié des cas, la tachycardie est souvent importante, le nombre des pulsations passant de 80 à 140, 160 et même 180.

Le retour à la normale se fait entre 5 et 15 minutes ; cette accélération du pouls est donc fonction du passage de la Pentamidine dans la circulation générale. En aucun cas, il n'a été noté de tachycardie s'installant de façon semi-permanente durant toute la cure.

Ce signe peut coïncider chez un même malade avec une chute de tension plus ou moins importante ; mais on peut également l'observer alors que la tension artérielle reste invariée.

De plus, au cours d'une même série, la tachycardie apparaît de façon inconstante, sans relation dans le temps avec la période de la cure (début, milieu ou fin).

Elle n'est pas l'apanage d'un même malade.

4° *Céphalée*. — Elle est observée immédiatement après l'injection ; souvent intense, sa durée est très variable suivant les individus. En règle générale, elle accompagne une chute marquée de la tension et persiste après le retour de celle-ci à la normale.

Particulièrement violente dans l'observation n° 14 de LALOUEL, elle fut accompagnée d'un état présyncopal à la 6^e injection.

La céphalée est beaucoup plus fréquente au cours de la première série de piqûres qu'au cours de la seconde ; elle est surtout signalée lors des premières injections.

5° *Albuminurie*. — a) *Observations de LALOUEL*. — La présence de quantités légères d'albumine (traces) s'est révélée dans la proportion de 3,7 o/o par rapport au nombre des injections pratiquées. Variable quant à son apparition, plus fréquente cependant au début du traitement, elle est le plus souvent transitoire et sans aucune gravité.

L'albuminurie marquée (dosable) est assez rare, presque toujours transitoire. Dans l'observation n° 26, des traces sont notées à la première injection, puis l'albumine devient dosable aux 2^e et 3^e injections ; elle disparaît totalement par la suite. L'observation n° 17 révèle une albuminurie dosable aux 1^{re}, 4^e, 5^e et 11^e injections.

Enfin dans un cas (observation n° 23), LALOUEL constate une albuminurie croissante de la 5^e à la 8^e injection, moment où la Pentamidine est interrompue, la malade évoluant vers la deuxième période. Il s'agit d'un garçon de 16 ans, qui, au dépistage, présentait un état général médiocre ; au cours du traitement, son état ne s'améliore pas et on constate la présence d'œdèmes des membres inférieurs. Bien qu'il soit difficile de l'affirmer, il semble qu'il y ait eu, dans ce cas, atteinte rénale par la Pentamidine.

b) *Observations de CHOUMARA*. — Les traces d'albumine sont

notées surtout au début du traitement : 3^e piqure de chaque série. L'albumine dosable est peu fréquente, inconstante dans le moment de son apparition, transitoire, jamais grave.

c) *Observations de CORDIER.* — Dans huit cas, traces d'albumine au cours du traitement ; une seule fois quantité dosable à 0 g. 15 par litre, constatée à la fin de la première série, qui disparaît totalement en fin de traitement.

En résumé, l'albumine, qui peut apparaître dans les urines au cours d'une cure de Pentamidine n'est pas durable, et dans les observations étudiées ici, n'a jamais eu de caractère de gravité. A noter en outre que la cylindrurie n'a jamais été constatée. Seul, le cas 23 de LALOUEL semble montrer une action toxique de la Pentamidine sur l'appareil rénal.

6^o *Nausées, vomissements.* — Symptômes fréquents, toujours observés avec une chute marquée de la tension artérielle, sans toutefois qu'il y ait eu réciprocité. Troubles passagers, sans gravité.

7^o *Troubles sécrétoires.* — Les sueurs profuses sont le plus souvent la signature d'un degré accusé d'hypotension ; ce trouble, tout à fait transitoire, disparaît quelques minutes après l'injection.

A signaler un symptôme, non rapporté dans les observations des malades traités par la Pentamidine intraveineuse, qui, cependant, a été observé au cours des traitements en itinérance par la voie intramusculaire : la sialorrhée.

8^o *Autres réactions.* — Les vertiges ont été rares. Les tremblements rares également, et dont l'origine toxique est difficile à discriminer de l'origine émotive.

Les algies (rachialgie, douleurs articulaires) sont notées surtout par LALOUEL à Impfondo.

La dyspnée, rencontrée trois fois, accompagnait une hypotension très marquée.

L'hyperthermie, signalée parfois, pourrait être rapportée à une trypanolyse intense, ou à un réveil d'accès palustre déclenché par le « choc toxique » dû à la Pentamidine.

Le prurit est signalé également par LALOUEL et CORDIER.

Plus curieuses sont les observations d'urticaire : soit urticaire localisé au membre supérieur du côté de l'injection (deux fois), au tronc ou à la face ; soit urticaire généralisé. Etat de choc, hypersensibilité, action toxique sur le foie, semblent être, chez des sujets prédisposés, à la base de ces manifestations d'anaphylaxie.

Les symptômes d'altération plus ou moins marquée de la glande hépatique n'ont jamais été rencontrés. L'ictère ou les signes d'insuffisance hépatique précoce ou tardive n'ont pas été signalés.

9^o *Etat général.* — L'action sur l'état général est nette et rapide : les trypanosomés accusent très vite une amélioration de leur état et la disparition des symptômes subjectifs de leur maladie.

Cette amélioration se traduit, dans 45 o/o des cas, par une augmentation très nette du poids du sujet, augmentation variant de 1 à 5 kg.; ce gain, pour une période d'une quarantaine de jours, prouve la rapidité d'action de la Pentamidine.

Dans 35 o/o des cas, le poids est resté stationnaire.

Un amaigrissement à peine sensible et sans grande importance, a été observé chez 13 o/o des malades.

Enfin, il a été constaté un amaigrissement rapide et important dans 8 o/o des cas. Cette perte de poids était en moyenne de 2 à 3 kg., ne nécessitant l'interruption du traitement que deux fois. Cependant, il a été constaté chez une femme un amaigrissement considérable de 9 kg. 500 en 16 jours. Cette malade de LALOUEL présentait des trypanosomes dans le sang après la 4^e injection de Pentamidine avec un liquide céphalo-rachidien normal; mise au traitement classique (non précisé), son état général était redevenu bon en fin de cure.

Ces états d'amaigrissement, relativement rares, sont à rapprocher de cas analogues constatés de façon quasi-constante avec d'autres trypanocides, tels que l'émétique ou l'orsanine sodique.

II. — RÉACTIONS OBSERVÉES AU COURS DU TRAITEMENT PAR LA PENTAMIDINE INTRAMUSCULAIRE

Utilisée par la voie intramusculaire en traitements itinérants dans la région de Dolisie (Moyen-Congo), la Pentamidine a provoqué des réactions à peu près identiques à celles observées dans les autres centres d'expérimentation, où elle était injectée par voie intraveineuse.

Toutefois, dans l'ensemble, ces réactions ont été beaucoup moins marquées; ceci tient à la diffusion infiniment moins rapide du médicament injecté par la voie intramusculaire, même à des doses élevées (3 mg. par kg. de poids, avec plafond à 20 cg.).

Les réactions, telles que syncope, lipothymie, etc... n'ont jamais été observées. La plupart des autres troubles décrits au chapitre précédent, ont été rencontrés (hypotension, tachycardie, sueurs, céphalée, refroidissement des extrémités, nausées, sialorrhée), mais avec une intensité beaucoup moins grande. Ces symptômes, toujours passagers, disparaissent d'ailleurs plus lentement que dans le cas de l'injection intraveineuse du produit (en général, retour à la normale en 15 à 45 minutes après l'injection). Ce délai d'évolution est en rapport avec le temps de résorption du médicament.

III. — PENTAMIDINE ET GROSSESSE

Les traitements à la Pentamidine ont été appliqués à neuf femmes enceintes, quatre à Nola et cinq à Dolisie. L'une d'entre elles a d'ailleurs accouché en fin de traitement, d'un enfant en excellent état. Aucun incident n'a été rapporté.

Le traitement à la Pentamidine est donc parfaitement compatible avec l'état de grossesse.

IV. — POUVOIR TRYPANOCIDE DE LA PENTAMIDINE

Les résultats des divers protocoles d'expériences sont condensés dans le tableau suivant (tableau n° 3). Signalons que les pourcentages des contrôles en cours de traitement n'ont été calculés que sur le nombre des malades ayant reçu la Pentamidine par voie intraveineuse, c'est-à-dire sur les sujets mis en observation en hypnosérie. En effet, nous rappelons que l'expérimentation de la Pentamidine par voie intramusculaire a été pratiquée en itinérance : l'obligation de se rendre rapidement d'un point de rassemblement à un autre pour assurer le rythme des injections ne permettait pas d'effectuer parallèlement les contrôles. Actuellement, de nouveaux protocoles de traitement par la Pentamidine intramusculaire sont en cours dans des centres fixes ; nous espérons que les examens pratiqués après chaque injection fourniront des précisions sur le pouvoir trypanocide du produit par cette voie d'administration.

La lecture du tableau IV est du plus haut intérêt. De prime abord, nous pouvons être surpris des écarts énormes enregistrés après la première injection de Pentamidine intraveineuse, dans les trois centres respectifs où les essais ont été tentés.

Ces divergences s'expliquent par la différence de doses dans les traitements adoptés : en effet, pour Impfondo et Libreville, la cure d'attaque comprenait une série d'injections débutant à 1 mg. par kilogramme de poids, puis 1 mg. 25, pour atteindre 1 mg. 50, à la troisième piqûre. Tandis qu'à Nola, le taux de 1 mg. 50, sans augmentation ultérieure, était administré d'emblée.

Ce n'est qu'à la quatrième injection, dans les essais thérapeutiques d'Impfondo et de Libreville que nous atteignons approximativement le taux de stérilisation obtenu après la deuxième injection de l'expérience de Nola. Par ailleurs, la négativation des malades a été nettement plus lente, plus difficile à obtenir dans les deux premiers centres. Il semble donc que la dose optima pour atteindre et détruire les flagellés, soit d'emblée de 1 mg. 50 par kilogramme de poids.

TABLEAU IV

Centres d'expérimentation	Pentamidine intraveineuse				Pentamidine intramusculaire			Total		
	Imp- fon- do	Libre- ville	Nola		Dolisie — Doses		Imp- fondo			
			Lot n° 1	Lot n° 2	fai- bles	for- tes				
Nombre de malades traités.	40	44	35	26	210	182	9	546	0/0	
1 ^{re} série	T+ ap. 1 ^{re} inj.	40	29	0	0	»	»	»	69	47,6
	T+ ap. 2 ^e inj.	3	15	2	1	»	»	»	21	14,4
	T+ ap. 3 ^e inj.	1	2	0	0	»	»	»	3	1,8
	T+ ap. 4 ^e inj.	2	1	0	0	»	»	»	3	1,8
	T+ ap. 5 ^e inj.	0	2	0	0	»	»	»	2	1,2
	T+ ap. 6 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
	T+ ap. 7 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
	T+ ap. 8 ^e inj.	1	0	0	0	»	»	»	1	0,6
Repos de 8 jours										
2 ^e série	T+ ap. 9 ^e inj.	0	1	0	0	»	»	»	1	0,6
	T+ ap. 10 ^e inj.	1	1	1	0	»	»	»	3	1,8
	T+ ap. 11 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
	T+ ap. 12 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
	T+ ap. 13 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
	T+ ap. 14 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
	T+ ap. 15 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
	T+ ap. 16 ^e inj.	0	0	0	0	»	»	»	0	0
Contrôlés en fin traitement.	40	44	35	26	210	182	9	546		
Encore positifs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Stérilisés	40	44	35	26	210	182	9	546	100	

Entre les huitième et onzième injections, quelques rechutes sanguines sont notées : 4 rechutes sur un total de 84 trypanosomés pour les centres où les doses progressives ont été appliquées, soit dans 4,8 o/o des cas. Une seule rechute sur 61 malades, soit 1,6 o/o, pour les traitements de Nola qui débutaient par une dose plus forte. La stérilisation par l'un et l'autre protocole est totale par la suite; mais il n'en reste pas moins vraisemblable qu'au début de la deuxième série, il existe une « pointe de rechute », analogue à celle que l'on rencontre avec les trypanocides arsenicaux, après un certain nombre d'injections. Ce « seuil », pensons-nous, devra être particulièrement surveillé, lorsque les traitements seront généralisés.

a) *Résultats immédiats.* — Que ce soit par voie intraveineuse ou

par voie intramusculaire, les contrôles ganglionnaires ou sanguins, pratiqués en fin de cure, montrent la disparition des parasites de la circulation périphérique. Sur 546 malades traités, nous avons 546 stérilisations sanguines : les commentaires sont donc superflus.

Un fait cependant mérite d'être signalé, car il présente une importance réelle. Dans l'expérimentation de Nola, nous avons prescrit l'essai de la Pentamidine sur deux lots de trypanosomés, dont l'un comprenait d'anciens malades soumis aux traitements classiques (moranyl, émétique, arsenicaux, etc ...) sans succès et présentant tous une rechute sanguine avec liquide céphalo-rachidien normal. Les résultats sont absolument identiques à ceux obtenus chez les trypanosomés nouvellement dépistés, à savoir stérilisation sanguine dans la totalité des cas : 26 sur 26, en fin de cure. Le problème que posent les cas de chimio-résistance, dans certaines régions d'endémie sommeilleuse, est suffisamment inquiétant, pour que l'on enregistre avec satisfaction la possibilité nouvelle d'atteindre efficacement cette catégorie de réservoir de virus.

En ce qui concerne les examens de liquide céphalo-rachidien, sur 40 malades, LALOUEL à Impfondo signale un cas d'évolution nerveuse probable : il s'agit d'un garçon de 16 ans (observation n° 23) qui, en fin de première série, après huit injections, présentait un mauvais état général, avec œdèmes et albuminurie progressive, symptômes ayant nécessité l'interruption du traitement à la Pentamidine. Au dépistage, son liquide céphalo-rachidien était à deux éléments et 0,15 d'albumine : un contrôle à la quatrième piqûre montrait 10 cellules et 0,25 d'albumine ; à la fin de la première série, nouveau contrôle : 35 cellules et 0 g. 25 d'albumine.

A Nola, CHOUMARA a un seul malade (observation n° 31, chimio-résistant) dont le liquide céphalo-rachidien passe de 8 éléments et 0,25 à 15 éléments et 0,35 en fin de cure.

CORDIER à Libreville ne constate aucune évolution nerveuse chez ses 44 trypanosomés.

Les résultats de ces examens de fin de traitement ne permettent d'ailleurs pas de parler de véritable évolution nerveuse de la trypanosomiase ; il peut s'agir là de simples modifications réactionnelles méningées, essentiellement transitoires, dues à la médication, semblables à celles qui sont souvent constatées dans les cures classiques de la maladie du sommeil, et qui disparaissent dans le ou les mois qui suivent la série médicamenteuse.

b) *Résultats à distance.* — LALOUEL a revu un certain nombre de malades un et deux mois après la fin du traitement : tous montraient une intégrité absolue de leur sang, ainsi qu'un état général parfait.

VAUTHIER à Dolisie, dans un délai de deux à cinq mois après la cure intramusculaire, contrôle 335 malades sur les 392 qui furent

traités en itinérance : il trouve 335 stérilisations sanguines persistantes, soit 100 o/o. Pas une seule modification du liquide céphalo-rachidien permettant de penser à une évolution nerveuse.

Seuls des examens ultérieurs répétés régulièrement nous autoriseront à formuler un pronostic sur le devenir des trypanosomés soumis aux différents protocoles d'essais thérapeutiques de la Pentamidine, que nous avons relatés en détail dans cette note.

CONCLUSION

Nos résultats contribuent à l'étude de la « 4-4' diamidino-diphénoxy-pentane » dans le traitement de la trypanosomiase humaine en Afrique Equatoriale Française.

Dans l'ensemble, nos renseignements n'apportent qu'un complément d'information sur l'action rapide bien connue de la Pentamidine sur les flagellés, et les réactions organiques observées au cours de son administration.

La relation de nos observations est toute objective, il est encore trop tôt pour formuler des conclusions, et attribuer à ce nouveau produit sa véritable place dans la gamme des trypanocides.

Le but que nous poursuivons est la recherche du meilleur mode d'utilisation de ce médicament dans la pratique courante. A cette fin, nous avons multiplié les protocoles d'expérience. Cette note ne fait que rapporter les résultats de nos premiers essais qui, dans l'immédiat, sont très encourageants : 546 malades traités = 546 stérilisations sanguines.

Toutefois, nous pensons que, dans l'état actuel, les traitements par la voie intraveineuse ne doivent pas être préconisés en brousse.

Nous nous réservons de fournir dans l'avenir :

- 1° les observations de nouvelles expériences en cours ;
- 2° les résultats éloignés des traitements des malades faisant l'objet de la présente note.

Nous espérons de la sorte pouvoir contribuer à la généralisation de cette nouvelle méthode thérapeutique.

Parallèlement, nous procédons à des essais de chimioprophylaxie dans le secteur de Nola en Oubangui-Chari. Cette étude fera l'objet d'une relation ultérieure.

*Service général d'hygiène mobile
et de prophylaxie de l'Afrique Equatoriale Française.*

Le Gérant : G. MASSON